



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101909684 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 19

(21) 申请号 200880124081. 9

C04B 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 11. 06

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/985, 741 2007. 11. 06 US

US 2003148030 A1, 2003. 08. 07,

US 2003031806 A1, 2003. 02. 13,

US 6405934 B1, 2002. 06. 18,

CN 1186473 A, 1998. 07. 01,

US 2003138559 A1, 2003. 07. 24,

US 2003183223 A1, 2003. 10. 02,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 07. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/082593 2008. 11. 06

审查员 崔文昊

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/061891 EN 2009. 05. 14

(73) 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 菲利浦·A·因克斯

莫塞斯·M·大卫

鲁道夫·J·达姆斯

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 张爽 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61M 15/00 (2006. 01)

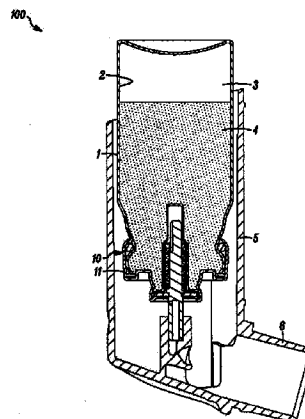
权利要求书2页 说明书35页 附图5页

(54) 发明名称

药物吸入装置及其部件

(57) 摘要

本发明涉及一种药物吸入装置, 其具有涂布到其至少一部分上的非金属涂层, 然后使至少部分氟化的化合物共价键合到该非金属涂层上。



1. 一种制造药物吸入装置或药物吸入装置的部件的方法,所述方法包括:
 - a) 分别在所述装置或所述部件的至少一部分表面上形成非金属涂层,所述涂层具有至少一种官能团;
 - b) 对所述非金属涂层的至少一部分表面施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物;以及
 - c) 使所述至少部分氟化的化合物的至少一个官能团与所述非金属涂层的至少一种官能团进行反应,从而形成共价键,其中至少部分氟化的化合物的所述至少一个官能团具有能水解基团。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述非金属涂层的所述至少一种官能团具有活性氢。
3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的方法,其中通过等离子体沉积形成所述非金属涂层。
4. 根据权利要求 3 所述的方法,其中通过在离子轰击的条件下进行等离子体沉积形成所述非金属涂层。
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述非金属涂层包含硅、氧和氢。
6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中所述非金属涂层还含碳。
7. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述非金属涂层是钻石样玻璃,不算氢计,其含有至少 20 原子 % 的碳和至少 30 原子 % 的硅 + 氧。
8. 根据权利要求 5 至 7 中任一项所述的方法,其中所述非金属涂层中的硅与氧原子之比小于 2。
9. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述至少部分氟化的化合物的所述至少一个官能团是硅烷基团。
10. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述至少部分氟化的化合物包含多氟聚醚片段。
11. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物是多氟聚醚硅烷。
12. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述非金属涂层基本上不含氟。
13. 根据权利要求 1 所述的方法,其中根据具体情况,在所述装置的所述表面或所述装置的部件的所述表面上形成所述非金属涂层,从而使所述非金属涂层与所述表面共价键合。
14. 根据权利要求 10 的方法,其中所述多氟聚醚片段的平均分子量为 1000 或更高。
15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述多氟聚醚片段是全氟化的多氟聚醚片段,其中在所述全氟化的多氟聚醚片段的重复单元当中,按序排列的碳原子数至多 6 个。
16. 根据权利要求 1、2、4-7 和 9-15 中任一项所述的方法,其中所述药物吸入装置是定量吸入器或干粉吸入器。
17. 一种药物吸入装置或药物吸入装置的部件,其分别在所述装置或所述部件的至少一部分表面上包含非金属涂层,以及与所述非金属涂层键合的含氟涂层,其中所述含氟涂层包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物,所述至少部分氟化的化合物与所述非金属涂层共有至少一种共价键,其中至少部分氟化的化合物的所述至少一个官能团具有能水解基团。

18. 根据权利要求 17 所述的装置或部件,其中所述含氟涂层通过多个共价键与所述非金属涂层共价键合。

19. 根据权利要求 18 所述的装置或部件,其中所述多个共价键包括 O-Si 基团中的键。

20. 根据权利要求 18 所述的装置或部件,其中所述多个共价键包括 Si-O-Si 基团中的键。

21. 根据权利要求 17-19 中任一项所述的装置或部件,其中所述药物吸入装置是定量吸入器或干粉吸入器。

药物吸入装置及其部件

技术领域

[0001] 本发明涉及药物吸入装置和这种装置的部件,以及制造这种装置和部件的方法。

背景技术

[0002] 药物吸入装置广泛地用于药物的递送,包括压力型吸入器,如定量压力型吸入器(MDI)和干粉吸入器(DPI)。

[0003] 药物吸入装置通常包括多个硬件部件(就MDI来说,可以包括例如垫圈密封件;定量阀(包括它们的单个部件,如套管、阀体、阀杆、槽、弹簧护套(springs retaining cups)和密封件);容器;和启动器)以及许多内表面,这些内表面可在药物制剂的储存期间与之相接触,或者在药物制剂的输送期间与之相接触。人们发现,对特定部件理想的材料就其表面特性(例如表面能和/或其与药物制剂的相互作用)来说往往并不是合适的。例如,通常用于MDI的表面能相对较高的材料(例如用于阀杆的乙缩醛聚合物或用于容器的深拉不锈钢或铝)可导致悬浮制剂中的药物粒子不可逆地粘附于相应部件的表面,这就随之而来地对药物递送的均匀性产生影响。类似的影响也可见于DPI。部件与药物制剂之间的潜在不良相互作用的其它例子可以包括药物劣化的增加、药物的吸附或制剂组分的渗透或塑料材料中的化学物质的浸出。对于DPI,周围水的渗透和吸附往往造成问题。另外对于某些部件(例如定量阀和/或其单个部件)来说,使用表面能相对较高的材料可能对药物吸入装置的活动部件的操作具有不良的影响。

[0004] 已经建议对定量吸入器的特定部件或表面使用各种涂层,参见例如EP 642 992、WO 96/32099、WO 96/32150-1、WO 96/32345、WO99/42154、WO 02/47829、WO03/024623、WO 02/30498、WO 01/64273、WO 91/64274-5、WO 01/64524和WO 03/006181。

发明内容

[0005] 虽然已经建议了若干不同的涂层,但一直期望药物吸入装置及其部件能具有所需的表面性能(例如低表面能),同时设置在所述装置及部件上的涂层体系具有理想的结构完整性(例如粘附性、耐久性、稳固性和/或在装置的使用期限内的耐变质性),还需要提供这种药物吸入装置及部件的方法。

[0006] 在本发明的各方面中提供一种制造药物吸入装置或药物吸入装置的部件的方法,包括:

[0007] a) 分别在药物吸入装置或药物吸入装置的部件的至少一部分表面上形成非金属涂层,所述涂层具有至少一种官能团;

[0008] b) 对所述非金属涂层的至少一部分表面施加下述组合物,所述组合物包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物;和

[0009] c) 使至少部分氟化的化合物的至少一个官能团与非金属涂层的至少一种官能团进行反应,从而形成共价键。

[0010] 本发明的其它方面包括:按前述方法制造的装置及部件;药物吸入装置或药物吸

入装置的部件,其分别在所述装置或所述部件的至少一部分表面上包含非金属涂层,以及与非金属涂层键合的含氟涂层,其中含氟涂层包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物,所述至少部分氟化的化合物与非金属涂层共有至少一种共价键。

[0011] 施加如本文中所述与至少部分氟化的化合物共价键合的这种非金属涂层能提供所需的表面性能(例如低表面能),同时使设置在所述装置及部件表面上的体系具有所需的结构完整性。

[0012] 通过其中非金属涂层基本上不含(更有利的是不含)氟的某些有利的实施例可进一步增强这种所需的结构完整性。作为另外的选择或除此之外,在其中非金属涂层与装置或部件的至少一部分表面共价键合的某些有利的实施例中,结构完整性可以得到进一步的增强。作为另外的选择或除此之外,在某些其它有利的实施例中,通过在离子轰击条件下等离子体沉积的非金属涂层可进一步促进结构完整性以及不可渗透特性。

[0013] 本发明另外的方面包括:药物吸入装置或药物吸入装置的部件,其包含分别在所述装置或部件的至少一部分表面上等离子体沉积的非金属涂层,所述涂层是在离子轰击条件下等离子体沉积的,并且基本上不含或(更有利的是)不含氟。本发明的其它方面包括:药物吸入装置或药物吸入装置的部件,其分别在所述装置或部件的至少一部分表面上包含钻石样玻璃涂层。这种药物吸入装置及部件(特别是包括这种部件的药物吸入装置)意料不到地显示出所需的表面性能,同时具有非常有利的结构完整性。

[0014] 从属权利要求进一步解释了本发明的实施例。

[0015] 对于本发明来说,也可以通过下列各项表征其方法或装置形式的不同组合:

[0016] 1. 一种制造药物吸入装置的方法,包括:

[0017] a) 在所述装置的至少一部分表面上形成非金属涂层,所述涂层具有至少一种官能团;

[0018] b) 对所述非金属涂层的至少一部分表面施加下述组合物,所述组合物包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物;以及

[0019] c) 使至少部分氟化的化合物的至少一个官能团与非金属涂层的至少一种官能团进行反应,从而形成共价键。

[0020] 2. 一种制造药物吸入装置的部件的方法,包括:

[0021] a) 在所述部件的至少一部分表面上形成非金属涂层,所述涂层具有至少一种官能团;

[0022] b) 对所述非金属涂层的至少一部分表面施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物;以及

[0023] c) 使至少部分氟化的化合物的至少一个官能团与非金属涂层的至少一种官能团进行反应,从而形成共价键。

[0024] 3. 根据第1项或第2项所述的方法,其中非金属涂层的所述至少一种官能团具有活性氢。

[0025] 4. 根据第3项所述的方法,其中非金属涂层的具有活性氢的所述至少一种官能团选自羟基(-OH)、硫醇基(-SH)、胺基(-NH-或-NH₂)、羧基(-COOH)或酰胺基(-CONH-或-CONH₂)。

[0026] 5. 根据第4项所述的方法,其中非金属涂层的具有活性氢的所述至少一种官能团

选自羟基 (-OH) 和羧基 (-COOH)。

[0027] 6. 根据第 5 项所述的方法,其中非金属涂层的所述至少一种官能团是羟基 (OH)。

[0028] 7. 根据第 1 至 6 中任一项所述的方法,其中非金属涂层的所述至少一种官能团是硅醇基 (-Si-OH)。

[0029] 8. 根据第 1 至 7 中任一项所述的方法,其中所述非金属涂层包含多种官能团。

[0030] 9. 根据第 1 至 8 中任一项所述的方法,其中在形成非金属涂层之前,根据具体情况,使装置或部件的所述表面暴露于氧或氩等离子体,特别是暴露于氧等离子体,更具体的是在离子轰击的条件下暴露于氧等离子体。

[0031] 10. 根据第 1 至 9 中任一项所述的方法,其中通过等离子体沉积形成非金属涂层。

[0032] 11. 根据第 10 项所述的方法,其中通过在离子轰击条件下进行等离子体沉积形成非金属涂层。

[0033] 12. 根据第 1 至 11 中任一项所述的方法,其中非金属涂层含硅、氧和氢。

[0034] 13. 根据第 12 项所述的方法,其中形成含硅、氧和氢的非金属涂层包括电离含有机硅或硅烷中的至少一个的气体。

[0035] 14. 根据第 13 项所述的方法,其中所述气体含有机硅。

[0036] 15. 根据第 14 项所述的方法,其中所述有机硅选自三甲基硅烷、三乙基硅烷、三甲氧基硅烷、三乙氧基甲硅烷、四甲基硅烷、四乙基硅烷、四甲氧基硅烷、四乙氧基硅烷、六甲基环三硅氧烷、四甲基环四硅氧烷、四乙基环四硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、六甲基二硅氧烷、双三甲基甲硅烷基甲烷以及它们的混合物。

[0037] 16. 根据第 15 项所述的方法,其中所述有机硅选自三甲基硅烷、三乙基硅烷、四甲基硅烷、四乙基硅烷、双三甲基甲硅烷基甲烷以及它们的混合物。

[0038] 17. 根据第 16 项所述的方法,其中所述有机硅是四甲基硅烷。

[0039] 18. 根据第 13 项所述的方法,其中所述气体包含硅烷,特别是选自 SiH_4 (甲硅烷)、 Si_2H_6 (乙硅烷) 以及它们的混合物的硅烷。

[0040] 19. 根据第 13 至 18 中任一项所述的方法,其中所述气体还包含氧。

[0041] 20. 根据第 12 至 19 中任一项所述的方法,其中非金属涂层还含碳。

[0042] 21. 根据第 20 项所述的方法,其中非金属涂层是钻石样玻璃,不算氢计,其含有至少约 20 原子%的碳和至少约 30 原子%的硅 + 氧。

[0043] 22. 根据第 21 项所述的方法,其中不算氢计,钻石样玻璃含有至少约 25 原子%的碳、约 15 至约 50 原子%的硅和约 15 至约 50 原子%的氧。

[0044] 23. 根据第 22 项所述的方法,其中不算氢计,钻石样玻璃含约 30 至约 60 原子%的碳、约 20 至约 45 原子%的硅和约 20 至约 45 原子%的氧。

[0045] 24. 根据第 23 项所述的方法,其中不算氢计,钻石样玻璃含约 30 至约 50 原子%的碳、约 25 至约 35 原子%的硅和约 25 至约 45 原子%的氧。

[0046] 25. 根据第 24 项所述的方法,其中不算氢计,钻石样玻璃含约 30 至约 36 原子%的碳、约 26 至约 32 原子%的硅和约 35 至约 41 原子%的氧。

[0047] 26. 根据第 12 至 25 中任一项所述的方法,其中非金属涂层中的硅与氧之比小于 2。

[0048] 27. 根据第 1 至 26 中任一项所述的方法,其中在施加包含具有至少一个官能团

的至少部分氟化的化合物的组合物之前,使非金属涂层暴露于氧等离子体或电晕中进行处理,特别是暴露于氧等离子体中,更具体的是在离子轰击的条件下暴露于氧等离子体中。

[0049] 28. 根据第 1 至 27 中任一项所述的方法,其中至少部分氟化的化合物的所述至少一个官能团具有能水解基团。

[0050] 29. 根据第 1 至 28 中任一项所述的方法,其中至少部分氟化的化合物的所述至少一个官能团是硅烷基团。

[0051] 30. 根据第 29 项所述的方法,其中所述硅烷基团包含至少一个能水解基团,具体地讲是包含至少两个能水解基团,更具体地讲是包含三个能水解基团。

[0052] 31. 根据第 1 至 30 中任一项所述的方法,其中所述至少部分氟化的化合物包含多氟聚醚片段,特别是全氟化的多氟聚醚片段。

[0053] 32. 根据第 31 中任一项所述的方法,其中所述至少部分氟化的化合物包含全氟化的多氟聚醚片段,其中在全氟化的多氟聚醚片段的重复单元当中,按序排列的碳原子数至多不过 6 个,具体地讲是至多不过 4 个,更具体地讲是至多不过 3 个,最具体地讲是至多不过 2 个。

[0054] 33. 根据第 1 至 32 中任一项所述的方法,其中具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物是多氟聚醚硅烷,具体地讲是多官能多氟聚醚硅烷,更具体地讲是双官能多氟聚醚硅烷。

[0055] 34. 根据第 33 项所述的方法,其中多氟聚醚硅烷的多氟聚醚片段不通过包含氮-硅键或硫-硅键的官能团与官能化的硅烷基团连接。

[0056] 35. 根据第 33 项或第 34 项所述的方法,其中多氟聚醚硅烷的一个或多个多氟聚醚片段通过包含碳-硅键的官能团与一个或多个官能化的硅烷基团连接。

[0057] 36. 根据第 35 项所述的方法,其中多氟聚醚硅烷的一个或多个多氟聚醚片段通过 $-C(R)_2-Si$ 官能团与一个或多个官能化的硅烷基团连接,其中 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基,更具体地讲为氢。

[0058] 37. 根据第 36 项所述的方法,其中多氟聚醚硅烷的一个或多个多氟聚醚片段通过 $-(CR_2)_k-C(R)_2-Si$ 官能团与一个或多个官能化的硅烷基团连接,其中 k 至少为 2,且其中 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基,更具体地讲为氢。

[0059] 38. 根据第 33 至 36 中任一项所述的方法,其中多氟聚醚硅烷的化学式为 Ia:

[0060] $R_f[Q-[C(R)_2-Si(Y)_{3-x}(R^{1a})_x]_y]_z$ Ia

[0061] 其中:

[0062] R_f 是单价或多价的多氟聚醚片段;

[0063] Q 是有机二价或三价连接基;

[0064] 每个 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0065] 每个 Y 独立地为能水解基团;

[0066] R^{1a} 是 a C_{1-8} 烷基或苯基;

[0067] x 是 0 或 1 或 2;

[0068] y 是 1 或 2;且

[0069] z 是 1、2、3 或 4。

[0070] 39. 根据第 38 项所述的方法,其中多氟聚醚片段 R_f 包含选自 $-(C_nF_{2n}O)-$ 、 $-(CF(Z))$

O)-、-(CF(Z)C_nF_{2n}O)-、-(C_nF_{2n}CF(Z)O)-、-(CF₂CF(Z)O)-以及它们的组合的全氟化重复单元；其中 n 是 1 至 6 的整数，Z 是全氟烷基、含氧的全氟烷基、全氟烷氧基或氧取代的全氟烷氧基，其中的每个可以是直链、支链或环状的，且具有 1 至 5 个碳原子，对于含氧或氧取代的来说具有最多 4 个氧原子，且其中对于包含 Z 的重复单元来说，按序排列的碳原子数至多不过 6 个。

[0071] 40. 根据第 39 项所述的方法，其中 n 是 1 至 4 的整数，且其中对于包含 Z 的重复单元来说，按序排列的碳原子数至多不过 4 个。

[0072] 41. 根据第 39 项或第 40 项所述的方法，其中 n 是 1 至 3 的整数，且其中对于包含 Z 的重复单元来说，按序排列的碳原子数至多不过 3 个。

[0073] 42. 根据第 39 至 41 中任一项所述的方法，其中多氟聚醚片段 R_f 包含选自 -(C_nF_{2n}O)-、-(CF(Z)O)-以及它们的组合的全氟化重复单元；其中 n 是 1 或 2，且 Z 是 -CF₃ 基团。

[0074] 43. 根据第 38 至 40 中任一项所述的方法，其中 z 是 1，R_f 选自 C₃F₇O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃)-、CF₃O(C₂F₄O)_pCF₂-、C₃F₇O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF₂CF₂-、C₃F₇O(CF₂CF₂CF₂O)_pCF₂CF₂-、C₃F₇O(CF₂CF₂CF₂O)_pCF(CF₃)- 和 CF₃O(CF₂CF(CF₃)O)_p(CF₂O)X-、其中 X 是 CF₂-、C₂F₄-、C₃F₆-、C₄F₈-，且其中 p 的平均值是 3 至 50。

[0075] 44. 根据第 38 至 40 中任一项所述的方法，其中 z 是 2，R_f 选自 CF₂O(CF₂O)_m(C₂F₄O)_pCF₂-、-CF(CF₃)O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃)-、-CF₂O(C₂F₄O)_pCF₂-、-(CF₂)₃O(C₄F₈O)_p(CF₂)₃-、-CF(CF₃)-(OCF₂CF(CF₃))_pO-C_tF_{2t}-O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃)-，其中 t 是 2、3 或 4，且其中 m 是 1 至 50，p 是 3 至 40。

[0076] 45. 根据第 44 项所述的方法，其中 R_f 选自 -CF₂O(CF₂O)_m(C₂F₄O)_pCF₂-、-CF₂O(C₂F₄O)_pCF₂- 和 -CF(CF₃)-(OCF₂CF(CF₃))_pO-(C_tF_{2t})-O(CF(CF₃)CF₂O)_pCF(CF₃)-，其中 t 是 2、3 或 4，且其中 m+p 或 p+p 或 p 的平均值是约 4 至约 24。

[0077] 46. 根据第 38 至 45 中任一项所述的方法，其中 Q 选自 -C(O)N(R)-(CH₂)_k-、-S(O)₂N(R)-(CH₂)_k-、-(CH₂)_k-、-CH₂O-(CH₂)_k-、-C(O)S-(CH₂)_k-、-CH₂OC(O)N(R)-(CH₂)_k-，且

[0078] -CH₂OCH₂CHCH₂OC(O)NH(CH₂)₃-

[0079] |

[0080] OC(O)NH(CH₂)₃-

[0081] 其中 R 是氢或 C₁₋₄ 烷基，且 k 是 2 至约 25。

[0082] 47. 根据第 46 项所述的方法，其中 Q 选自 -C(O)N(R)(CH₂)₂-、-OC(O)N(R)(CH₂)₂-、-CH₂O(CH₂)₂- 或 -CH₂-OC(O)N(R)-(CH₂)₂-，其中 R 是氢或 C₁₋₄ 烷基，且 y 是 1。

[0083] 48. 根据第 36 至 47 中任一项所述的方法，其中 R 是氢。

[0084] 49. 根据第 38 至 48 中任一项所述的方法，其中 x 是 0。

[0085] 50. 根据第 28 项或第 30 项或第 38 至 49 中任一项所述的方法，其中每个能水解基团独立地选自氢、卤素、烷氧基、酰氧基、聚亚烷氧基和芳氧基。

[0086] 51. 根据第 50 项所述的方法，其中每个能水解基团独立地选自烷氧基、酰氧基、芳氧基和聚亚烷氧基。

[0087] 52. 根据第 50 项或第 51 项所述的方法，其中每个能水解基团独立地为烷氧基，具

体地讲是烷氧基 $-OR'$ ，其中每个 R' 独立地为 C_{1-6} 烷基，更具体地讲为 C_{1-4} 烷基。

[0088] 53. 根据第 38 至 42 中任一项或第 44 至 52 中任一项所述的方法，其中 R_f 是 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$ ，并且 $Q-C(R)_2-Si(Y')_{3-x}(R^{1a})_x$ 是 $C(O)NH(CH_2)_3Si(OR')_3$ ，其中 R' 是甲基或乙基，且其中 m 是 1 至 50，并且 p 是 3 至 40，具体地讲是其中 $m+p$ 或 $p+p$ 或 p 的平均值是约 4 至约 24，更具体地讲是，其中 m 和 p 各为约 9 至 12。

[0089] 54. 根据第 31 至 53 中任一项所述的方法，其中多氟聚醚片段的重均分子量为约 1000 或更高，具体地讲是约 1800 或更高。

[0090] 55. 根据第 33 至 53 中任一项所述的方法，其中对于具有重均分子量小于 750 的多氟聚醚片段的多氟聚醚硅烷来说，其量不超过多氟聚醚硅烷总量的 10 重量%，具体地讲是不超过多氟聚醚硅烷总量的 5 重量%，更具体地讲是不超过多氟聚醚硅烷总量的 1 重量%，最具体地讲为多氟聚醚硅烷总量的 0 重量%。

[0091] 56. 根据直接从属于或间接从属于第 5 项或第 6 项的第 30 至 55 中任一项所述的方法，其中非金属涂层基本上不含胺、氨基和 / 或硫醇官能团，具体地讲是，非金属涂层不含胺、氨基和 / 或硫醇官能团。

[0092] 57. 根据第 1 至 56 中任一项所述的方法，其中非金属涂层基本上不含氟，具体地讲是不含氟。

[0093] 58. 根据第 1 至 57 中任一项所述的方法，其中包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物还包含有机溶剂。

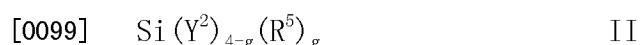
[0094] 59. 根据第 58 项所述的方法，其中所述有机溶剂是氟化的溶剂和 / 或低级醇。

[0095] 60. 根据第 58 项或第 59 项所述的方法，其中包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物还包含酸。

[0096] 61. 根据第 1 至 60 中任一项所述的方法，其中包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物还包含水。

[0097] 62. 根据第 1 至 61 中任一项所述的方法，其中包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物还包含非氟化的交联剂，具体地讲是下述的非氟化的交联剂，其包含一种或多种非氟化化合物，而每种化合物的每一分子具有至少两个能水解基团。

[0098] 63. 根据第 62 项所述的方法，其中所述非氟化的化合物是根据式 II 的化合物：



[0100] 其中 R^5 表示不可水解的基团；

[0101] Y^2 表示能水解基团；且

[0102] g 是 0、1 或 2。

[0103] 64. 根据第 62 或第 63 项所述的方法，其中交联剂包含选自四甲氧基硅烷、四乙氧基硅烷、四丙氧基硅烷、四丁氧基硅烷、甲基三乙氧基硅烷、二甲基二乙氧基硅烷、十八烷基三乙氧基硅烷、3- 缩水甘油醚基丙基三乙氧基硅烷、3- 氨丙基三甲氧基硅烷、3- 氨丙基三乙氧基硅烷、3- 三甲氧基甲硅烷基甲基丙烯酸酯的化合物以及它们的混合物。

[0104] 65. 根据第 1 至 64 中任一项所述的方法，其中通过喷涂、浸渍、滚动、刷涂、摊涂、旋涂或流涂来施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物，具体地讲是通过喷涂或浸渍来进行施加。

[0105] 66. 根据第 1 至 65 中任一项所述的方法，其中在施加组合物之后，所述方法还包括

固化步骤。

[0106] 67. 根据第 66 项所述的方法,其中固化是在约 40℃至约 300℃范围内的高温下进行的。

[0107] 68. 根据第 1 至 67 中任一项所述的方法,其中根据具体情况,在装置的所述表面或装置的部件的所述表面上形成非金属涂层,从而使非金属涂层与所述表面共价键合。

[0108] 69. 根据第 1 至 68 中任一项所述的方法,其中根据具体情况,装置的所述表面或装置的部件的所述表面是在由药物吸入装置储存或输送期间与或将会与药物或药物制剂相接触的表面。

[0109] 70. 根据第 1 至 69 中任一项所述的方法,其中根据具体情况,装置的所述表面或装置的部件的所述表面是与装置的活动部件相接触的表面或者是装置的活动部件的表面。

[0110] 71. 根据第 1 至 70 中任一项所述的方法,其中药物吸入装置是定量吸入器或干粉吸入器。

[0111] 72. 根据第 1 项或根据直接或间接从属于第 1 项的第 3 至 71 中任一项所述制成的药物吸入装置。

[0112] 73. 根据第 2 项或根据直接或间接从属于第 2 项的第 3 至 71 中任一项所述制成的药物吸入装置的部件。

[0113] 74. 一种药物吸入装置,其包含在所述装置的至少一部分表面上的非金属涂层和与金属涂层键合的含氟涂层,其中含氟涂层包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物,所述至少部分氟化的化合物与非金属涂层共有至少一种共价键。

[0114] 75. 一种药物吸入装置的部件,其包含在所述部件的至少一部分表面上的非金属涂层和与金属涂层键合的含氟涂层,其中含氟涂层包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物,所述至少部分氟化的化合物与非金属涂层共有至少一种共价键。

[0115] 76. 根据第 74 项所述的装置或根据第 75 项所述的部件,其中含氟涂层通过多个共价键与非金属涂层共价键合。

[0116] 77. 根据第 74 项或从属于第 74 项的第 76 项所述的装置或者根据第 75 项或从属于第 75 项的第 76 项所述的部件,其中含氟涂层通过多个共价键与非金属涂层共价键合,所述共价键包括 O-Si 基团中的键,具体地讲是 Si-O-Si 基团中的键。

[0117] 78. 根据第 74 项或直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 77 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 77 中任一项所述的部件,其中非金属涂层包含硅和氧。

[0118] 79. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 78 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 78 项所述的部件,其中非金属涂层还包含碳。

[0119] 80. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 78 或 79 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 78 或 79 项所述的部件,其中非金属涂层中的硅与氧之比小于 2。

[0120] 81. 根据第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 80 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 80 中任一项所述的部件,其中非金属涂层基本上不含氟,更具体地讲是不含氟。

[0121] 82. 根据第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 81 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 81 中任一项所述的部

件,其中非金属涂层分别与装置或部件的至少一部分表面共价键合。

[0122] 83. 根据第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 82 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 82 中任一项所述的部件,其中非金属涂层是等离子体沉积的涂层。

[0123] 84. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 83 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 83 项所述的部件,其中非金属涂层是在离子轰击的条件下沉积的等离子体沉积涂层。

[0124] 85. 根据第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 84 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 84 中任一项所述的部件,其中非金属涂层是钻石样玻璃涂层。

[0125] 86. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 85 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 85 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含至少约 20 原子%的碳和至少约 30 原子%的硅 + 氧。

[0126] 87. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 86 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 86 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含至少约 25 原子%的碳、约 15 至约 50 原子%的硅和约 15 至约 50 原子%的氧。

[0127] 88. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 87 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 87 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含约 30 至约 60 原子%的碳、约 20 至约 45 原子%的硅和约 20 至约 45 原子%的氧。

[0128] 89. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 88 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 88 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含约 30 至约 50 原子%的碳、约 25 至约 35 原子%的硅和约 25 至约 45 原子%的氧。

[0129] 90. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 89 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 89 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含约 30 至约 36 原子%的碳、约 26 至约 32 原子%的硅和约 35 至约 41 原子%的氧。

[0130] 91. 根据第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 90 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 90 中任一项所述的部件,其中至少部分氟化的化合物的至少一个官能团是硅烷基团。

[0131] 92. 根据第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 91 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 91 中任一项所述的部件,其中至少部分氟化的化合物包含多氟聚醚片段,具体地讲是全氟化的多氟聚醚片段。

[0132] 93. 根据第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 92 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 92 中任一项所述的部件,其中至少部分氟化的化合物包含全氟化的多氟聚醚片段,其中在全氟化的多氟聚醚片段的重复单元当中,按序排列的碳原子数至多不过 6 个,具体地讲是至多不过 4 个,更具体地讲是至多不过 3 个,最具体地讲是至多不过 2 个。

[0133] 94. 根据第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 93 中任一项所述的装置,或者根据第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 93 中任一项所述的部件,其中包含至少一个官能团的至少部分氟化的化合物是多氟聚醚硅烷,具体地讲是多官

能多氟聚醚硅烷,更具体地讲是双官能多氟聚醚硅烷。

[0134] 95. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 94 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 94 项所述的部件,其中一个或多个多氟聚醚片段不通过包含氮-硅键或硫-硅键的官能团与一个或多个硅烷基团连接。

[0135] 96. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 94 项或第 95 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 94 项或第 95 项所述的部件,其中一个或多个多氟聚醚片段通过包含碳-硅键的官能团与一个或多个硅烷基团连接,具体地讲是通过 $-C(R)_2-Si$ 官能团连接,其中 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基,更具体地讲是通过 $-(CR_2)_k-C(R)_2-Si$ 官能团连接,其中 k 至少为 2,且其中 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

[0136] 97. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 94 项或第 95 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 94 项或第 95 项所述的部件,其中含氟涂层是包含下式 Ib 的多氟聚醚硅烷单元的含多氟聚醚涂层:

[0137] $R_f[Q-[C(R)_2-Si(O-)_3-x(R^{1a})_x]_y]_z$ Ib

[0138] 式 Ib 单元与非金属涂层共有至少一种共价键;且

[0139] 其中:

[0140] R_f 是单价或多价的多氟聚醚片段;

[0141] Q 是有机二价或三价连接基;

[0142] 每个 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0143] R^{1a} 是 C_{1-8} 烷基或苯基;

[0144] x 是 0 或 1 或 2;

[0145] y 是 1 或 2;且

[0146] z 是 1、2、3 或 4。

[0147] 98. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 97 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 97 项所述的部件,其中与非金属涂层共有的至少一种共价键是与 $Si(O-)_3-x$ 中的氧原子键合的键。

[0148] 99. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 97 项或第 98 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 97 项或第 98 项所述的部件,其中多氟聚醚片段 R_f 包含选自 $-(C_nF_{2n}O)-$ 、 $-(CF(Z)O)-$ 、 $-(CF(Z)C_nF_{2n}O)-$ 、 $-(C_nF_{2n}CF(Z)O)-$ 、 $-(CF_2CF(Z)O)-$ 以及它们的组合的全氟化重复单元;其中 n 是 1 至 6 的整数,Z 是全氟烷基、含氧的全氟烷基、全氟烷氧基或氧取代的全氟烷氧基,其中的每个可以是直链、支链或环状的,且具有 1 至 5 个碳原子,含氧或氧取代的具有最多 4 个氧原子,且其中对于包含 Z 的重复单元来说,按序排列的碳原子数至多不过 6 个。

[0149] 100. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 99 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 99 项所述的部件,其中 n 是 1 至 4 的整数,且其中对于包含 Z 的重复单元来说,按序排列的碳原子数至多不过 4 个。

[0150] 101. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 100 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 100 项所述的部件,其中 n 是 1 至 3 的整数,且其中对于包含 Z 的重复单元来说,按序排列的碳原子数至多不过 3 个,更具体地讲是多氟聚醚片段 R_f 包含选自 $-(C_nF_{2n}O)-$ 、 $-(CF(Z)O)-$ 以及它们的组合的全氟化重复单元;其中 n 是 1 或 2,且 Z 是 $-CF_3$

基团。

[0151] 102. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 97 至 100 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 97 至 100 中任一项所述的部件,其中 z 是 1, R_f 选自 $C_3F_7O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF(CF_3)-$ 、 $CF_3O(C_2F_4O)_pCF_2-$ 、 $C_3F_7O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF_2CF_2-$ 、 $C_3F_7O(CF_2CF_2CF_2O)_pCF_2CF_2-$ 、 $C_3F_7O(CF_2CF_2CF_2O)_pCF(CF_3)-$ 和 $CF_3O(CF_2CF(CF_3)O)_p(CF_2O)X-$, 其中 X 是 CF_2- 、 C_2F_4- 、 C_3F_6- 、 C_4F_8- , 且其中 p 的平均值是 3 至 50。

[0152] 103. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 97 至 100 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 97 至 101 中任一项所述的部件,其中 z 是 2, R_f 选自 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$ 、 $-CF(CF_3)O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF(CF_3)-(OCF_2CF(CF_3))_pO-CF_2O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF(CF_3)-$ 、 $-CF_2O(C_2F_4O)_pCF_2-$ 、 $-(CF_2)_3O(C_4F_8O)_p(CF_2)_3$, 其中 t 是 2、3 或 4, 且其中 m 是 1 至 50, p 是 3 至 40。

[0153] 104. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 103 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 103 项所述的部件,其中 R_f 选自 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$ 、 $-CF_2O(C_2F_4O)_pCF_2-$ 和 $-CF(CF_3)-(OCF_2CF(CF_3))_pO-(C_tF_{2t})-O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF(CF_3)-$, 其中 t 是 2、3 或 4, 且其中 $m+p$ 或 $p+p$ 或 p 的平均值是约 4 至约 24。

[0154] 105. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 97 至 104 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 97 至 104 中任一项所述的部件,其中 Q 选自 $-C(O)N(R)-(CH_2)_k-$ 、 $-S(O)_2N(R)-(CH_2)_k-$ 、 $-(CH_2)_k-$ 、 $-CH_2O-(CH_2)_k-$ 、 $-C(O)S-(CH_2)_k-$ 、 $-CH_2OC(O)N(R)-(CH_2)_k-$, 和

[0155] $-CH_2OCH_2CHCH_2OC(O)NH(CH_2)_3-$

[0156] $|$

[0157] $OC(O)NH(CH_2)_3-$

[0158] 其中 R 是氢或 C_{1-4} 烷基, k 是 2 至约 25。

[0159] 106. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 105 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 105 项所述的部件,其中 Q 选自 $-C(O)N(R)(CH_2)_2-$ 、 $-OC(O)N(R)(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_2-$ 或 $-CH_2-OC(O)N(R)-(CH_2)_2-$, 其中 R 是氢或 C_{1-4} 烷基, 且 y 是 1。

[0160] 107. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 96 至 106 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 96 至 106 中任一项所述的部件,其中 R 是氢。

[0161] 108. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 97 至 107 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 97 至 107 中任一项所述的部件,其中 x 是 0。

[0162] 109. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 97 至 101 中任一项或第 103 至 108 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 97 至 101 中任一项或第 103 至 108 中任一项所述的部件,其中 R_f 是 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$, 并且 $Q-C(R)_2-Si(O-)_3(R^{1a})_x$ 是 $C(O)NH(CH_2)_3Si(O-)_3$, 且其中 m 是 1 至 50, p 是 3 至 40, 具体地讲是其中 $m+p$ 或 $p+p$ 或 p 的平均值是约 4 至约 24, 更具体地讲是, 其中 m 和 p 各为约 9 至 12。

[0163] 110. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 92 至 109 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 92 至 109 中任一项所述的部件,其中多氟聚醚片段的平均分子量为约 1000 或更高,具体地讲是约 1800 或更高。

[0164] 111. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 92 至 110 中任一项所述的装置,或者根

据直接或间接从属于第 75 项的第 92 至 110 中任一项所述的部件,其中多氟聚醚片段的重均分子量为约 6000 或更少,具体地讲是约 4000 或更少。

[0165] 112. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 94 至 111 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 94 至 111 中任一项所述的部件,其中对于具有重均分子量小于 750 的多氟聚醚片段的多氟聚醚硅烷来说,其量不超过多氟聚醚硅烷总量的 10 重量%,具体地讲是不超过多氟聚醚硅烷总量的 5 重量%,更具体地讲是不超过多氟聚醚硅烷总量的 1 重量%,最具体地讲为多氟聚醚硅烷总量的 0 重量%。

[0166] 113. 根据直接或间接从属于第 74 项的第 91 至 112 中任一项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 75 项的第 92 至 112 中任一项所述的部件,其中非金属涂层基本上不含氮和 / 或硫,具体地讲是不含氮和 / 或硫。

[0167] 114. 一种药物吸入装置,其包含在所述装置的至少一部分表面上等离子体沉积的非金属涂层,所述涂层是在离子轰击的条件下等离子体沉积的,并且基本上不含氟,具体地讲是不含氟。

[0168] 115. 一种药物吸入装置的部件,其包含在所述部件的至少一部分表面上等离子体沉积的非金属涂层,所述涂层是在离子轰击的条件下等离子体沉积的,并且基本上不含氟,具体地讲是不含氟。

[0169] 116. 根据第 114 项所述的装置或根据第 115 项所述的部件,其中非金属涂层分别与装置或部件的至少一部分表面共价键合。

[0170] 117. 根据第 114 项或从属于第 114 项的第 116 项所述的装置,或者根据第 115 项或从属于第 115 项的第 116 项所述的部件,其中非金属涂层包含硅、氧和氢。

[0171] 118. 根据直接或间接从属于第 114 项的第 117 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 115 项的第 117 项所述的部件,其中非金属涂层还含碳。

[0172] 119. 根据直接或间接从属于第 114 项的第 117 项或第 118 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 115 项的第 117 项或第 118 项所述的部件,其中非金属涂层中的硅与氧之比小于 2。

[0173] 120. 一种药物吸入装置,其包含在所述装置的至少一部分表面上的钻石样玻璃涂层。

[0174] 121. 一种药物吸入装置的部件,其包含在所述部件的至少一部分表面上的钻石样玻璃涂层。

[0175] 122. 根据第 120 项所述的装置,或根据第 121 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含至少约 20 原子%的碳和至少约 30 原子%的硅 + 氧。

[0176] 123. 根据从属于第 120 项的第 122 项所述的装置,或根据从属于第 121 项的第 122 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含至少约 25 原子%的碳、约 15 至约 50 原子%的硅和约 15 至约 50 原子%的氧。

[0177] 124. 根据直接或间接从属于第 120 项的第 123 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 121 项的第 123 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含约 30 至约 60 原子%的碳、约 20 至约 45 原子%的硅和约 20 至约 45 原子%的氧。

[0178] 125. 根据直接或间接从属于第 120 项的第 124 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 121 项的第 124 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含约 30 至约 50

原子%的碳、约 25 至约 35 原子%的硅和约 25 至约 45 原子%的氧。

[0179] 126. 根据直接或间接从属于第 120 项的第 125 项所述的装置,或者根据直接或间接从属于第 121 项的第 125 项所述的部件,其中不算氢计,钻石样玻璃涂层含约 30 至约 36 原子%的碳、约 26 至约 32 原子%的硅和约 35 至约 41 原子%的氧。

[0180] 127. 根据第 120 项或直接或间接从属于第 120 项的第 122 至 126 中任一项所述的装置,或者根据第 120 项或根据直接或间接从属于第 121 项的第 122 至 126 中任一项所述的部件,其中钻石样玻璃涂层中的硅与氧之比小于 2。

[0181] 128. 根据第 74 至 127 中任一项所述的装置或部件,其中根据具体情况,装置的所述表面或装置的部件的所述表面是在储存或由药物吸入装置输送期间与或将会与药物或药物制剂相接触的表面。

[0182] 129. 根据第 74 至 128 中任一项所述的装置或部件,其中根据具体情况,装置的所述表面或装置的部件的所述表面是与装置的活动部件相接触的表面或者是装置的活动部件的表面。

[0183] 130. 根据第 74 至 129 中任一项所述的装置或部件,其中所述药物吸入装置是定量吸入器或干粉吸入器。

[0184] 131. 根据第 73 项或第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 113 中任一项或根据第 115 项或直接或间接从属于第 115 项的第 116 至 119 中任一项或根据第 121 项或直接或间接从属于第 121 项的第 122 至 127 中任一项所述的部件,其中所述部件是定量吸入器的部件,并且所述部件选自启动器、喷雾容器、套管、阀体、阀杆和压缩弹簧。

[0185] 132. 根据第 73 项或第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 113 中任一项或根据第 115 项或直接或间接从属于第 115 项的第 116 至 119 中任一项或根据第 121 项或直接或间接从属于第 121 项的第 122 至 127 中任一项所述的部件,其中所述部件是干粉吸入器的部件,并且所述部件选自粉末容器、用于开启密封粉末容器的部件、至少部分地限定解聚室的部件、解聚系统的部件、至少部分地限定流动通道的部件、剂量输送部件、至少部分地限定混合室的部件、至少部分地限定启动室的部件、接口管和鼻夹。

[0186] 133. 根据第 73 项或第 75 项或根据直接或间接从属于第 75 项的第 76 至 113 中任一项或根据第 115 项或直接或间接从属于第 115 项的第 116 至 119 中任一项或根据第 121 项或直接或间接从属于第 121 项的第 122 至 127 中任一项所述的部件,其中所述部件是用于药物吸入装置的呼吸启动装置的部件、呼吸协调装置的部件、间隔件、间隔件的部件或剂量计数器的部件。

[0187] 134. 根据第 72 项或第 74 项或根据直接或间接从属于第 74 项的第 76 至 113 中任一项或根据第 114 项或直接或间接从属于第 114 项的第 116 至 119 中任一项或根据第 120 项或直接或间接从属于第 120 项的第 122 至 127 中任一项所述的装置,其中所述装置是定量吸入器,且吸入器包含药物喷雾制剂,所述药物喷雾制剂包含药物和 HFA 134a 和 / 或 HFA 227。

[0188] 135. 根据第 134 项所述的装置,其中药物喷雾制剂基本上不含乙醇。

[0189] 136. 根据第 135 项所述的装置,其中药物喷雾制剂不含乙醇。

[0190] 137. 根据第 134 至 136 中任一项所述的装置,其中药物喷雾制剂基本上不含表面活性剂。

[0191] 138. 根据第 137 项所述的装置,其中药物喷雾制剂不含表面活性剂。

[0192] 139. 根据第 134 至 138 中任一项所述的装置,其中药物喷雾制剂包含分散在所述制剂中的药物。

[0193] 140. 根据第 134 至 139 中任一项所述的装置,其中药物喷雾制剂药剂包括选自舒喘宁、特布他林、异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵、倍氯米松、氟尼缩松、布德松、莫米松、环索奈德、色甘酸钠、奈多罗米钠、甲哌噻庚酮、氮卓斯汀、麦角胺、环胞素、沙美特罗、氟替卡松、福莫特罗、丙卡特罗、茚达特罗、TA2005、奥马佐单抗、齐留通、胰岛素、喷他脒、降钙素、亮丙立得、 α -1-抗胰蛋白酶、干扰素、曲安西龙的药物,以及它们的可药用的盐和酯及它们的混合物。

[0194] 本发明的以上发明简介并不旨在描述本发明的每个公开的实施例或每种具体实施方式。以下描述更具体地举例说明示例性的实施例。在本申请的若干处通过列举实例提供指导,这些实例可单独地以及以不同组合的形式使用。在每种情况下,所列出的项目只是作为代表性的组类,不应解释为排他性的项目。

附图说明

[0195] 现在参考附图描述本发明,其中:

[0196] 图 1a 表示本领域中已知的压力型定量吸入器的示意截面图,图 1b 表示所述吸入器的一部分的放大图。

[0197] 图 2 至 5 表示在本领域中已知用于压力型定量吸入器的其它定量阀的示意截面图。

[0198] 图 6 和 7 各显示适合于在基底(例如药物吸入装置的部件)的至少一部分表面上等离子体沉积(特别是在离子轰击的条件下)非金属涂层的典型装置的截面示意图。

具体实施方式

[0199] 应该理解的是,本发明涵盖本文中所述的本发明的具体的、合适的、可取的、有利的、优势的、优选的各方面的所有组合。

[0200] 为了更好地理解本发明,以下将首先描述典型熟知的压力型定量吸入器(图 1)以及用于压力型定量吸入器的若干已知的定量阀(图 2 至 5)。特别地,图 1a 显示了一种定量分配器(100),更具体地讲是一种吸入器,包括配有定量阀(10)(显示的是其静止位置)的喷雾剂容器(1)。

[0201] 用于定量吸入器的喷雾剂容器通常由铝或铝合金制成。喷雾剂容器可以由其它材料制成,如不锈钢、玻璃、塑料和陶瓷。

[0202] 再看图 1a,一般是通过通常设置成作为阀组件的一部分的帽箍或套管(11)(通常由铝或铝合金制成)使阀固定到容器上。例示的阀是由美国明尼苏达州圣保罗的 3M 公司以商品名 SPRAYMISER 销售的商品阀。如图 1a 所示,容器/阀分配器通常设有启动器(5),包括合适的患者通口(6),如接口管。为了对鼻腔给药,通常将患者通口设置成合适的形式(例如较小直径的管,往往向上倾斜)以进行通过鼻部的输送。启动器通常由塑料制成,例如聚丙烯或聚乙烯。由图 1a 可见,容器的内壁(2)和位于容器内的定量阀的一个或多个部分的外壁限定出其中容纳喷雾制剂(4)的制剂室(3)。根据具体的定量阀和/或灌装系统

的情况,可以通过冷灌装(其中将冷却的制剂灌装到容器内,随后把定量阀安装到容器上)或者通过压力灌装(其中把定量阀安装到容器上,然后压力灌装制剂,使之通过阀进入到容器内)的方式将喷雾制剂灌装到容器内。

[0203] 用在定量吸入器中的喷雾制剂通常包含药物或药物的组合以及液化的推进剂,所述液化的推进剂选自 HFA 134a、HFA 227 以及它们的混合物。根据期望或需要,喷雾制剂可以包含其它赋形剂,如表面活性剂、共溶剂(例如乙醇)、CO₂ 或颗粒填充剂。可以以悬浮在液化推进剂中的颗粒形式(通常中值粒径范围是 1 至 10 微米)来提供药物。作为另外的选择,药物可以在制剂中的溶液中(例如,溶解的)。如果包含两种或多种药物的组合,那么所有的药物都可以是悬浮的或在溶液中的,或者作为另外的选择,一种或多种药物可以是悬浮的,而一种或多种药物可以是在溶液中的。药物可以是药品、疫苗、DNA 片段、激素或其它治疗剂。药物量由每一次喷吹所需的剂量和可得到的阀尺寸所决定,阀尺寸通常是 25、50 或 63 微升,但是当需要特别大的剂量时可以包括 100 微升。合适的药品包括用于治疗呼吸系统疾病的那些,例如支气管扩张药、消炎药(例如皮质类固醇)、抗过敏药、抗哮喘药、抗组胺药和抗胆碱药剂。也可以通过吸入来输送治疗性蛋白质和肽。可以通过吸入来输送的典型药品包括(但不限于):舒喘宁、特布他林、异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵、倍氯米松、氟尼缩松、布德松、莫米松、环索奈德、色甘酸钠、奈多罗米钠、甲哌噻庚酮、氮卓斯汀、麦角胺、环胞素、沙美特罗、氟替卡松、福莫特罗、丙卡特罗、茚达特罗、TA2005、奥马佐单抗、齐留通、胰岛素、喷他脞、降钙素、亮丙立得、 α -1-抗胰蛋白酶、干扰素、曲安西龙,以及它们的药用盐和酯,如硫酸舒喘宁、富马酸福莫特罗、昔萘酸沙美特罗、二丙酸氯地米松、醋酸曲安奈德、丙酸氟替卡松、噻托溴铵、醋酸亮丙立得和糠酸莫米松。

[0204] 下面根据本发明详细描述的实施例特别适用于包含药物喷雾制剂的定量吸入器,所述药物喷雾制剂包含低量的表面活性剂(相对于制剂来说为 0.005 重量%);或者基本上不含(相对于药品来说小于 0.0001 重量%)或不含表面活性剂。作为另外的选择或除此之外,下面详细描述的实施例特别适用于包含药物喷雾制剂的定量吸入器,所述药物喷雾制剂包含低量的乙醇(相对于制剂来说小于 5 重量%)、或者基本上不含(相对于制剂来说小于 0.1 重量%)或不含乙醇。

[0205] 图 1a 中所示的阀(更好的观察效果见图 1b)包含部分地由阀杆(14)穿过的内阀体(13)所限定的计量分配室(12)。压缩弹簧(15)使阀杆向外偏斜,阀杆以滑动密封的方式与内槽密封件(16)和外隔膜密封件(17)接合。所述阀还包括抽瓶器形式的第二阀体(20)。

[0206] (为了能清楚地描述各种定量阀,特别是包括至少两个阀体的那些,以下将部分地限定计量分配室的阀体称为“主”阀体,而将其它类型的阀体(例如限定预计量区、预计量分配室、弹簧笼和/或抽瓶器的)称为“次”阀体)。

[0207] 再看图 1a,喷雾制剂(4)可以通过次阀体的凸缘(23)与主阀体之间的环形空间(21)从制剂室进入设置在次阀体(20)与主阀体(13)之间的预计量分配室(22)。为了启动(开动)阀,将阀杆(14)从其静止位置(图 1a 和 b 中所示)相对于容器向内推动,使制剂从计量分配室流过阀杆中的侧孔(19)并穿过阀杆出口(24)到达启动器喷嘴(7),然后外送至患者。当放开阀杆(14)时,制剂进入阀内,具体地讲是进入预计量分配室(22),穿过环形空间(21),并由此从预计量分配室穿过阀杆中的凹槽(18),经过槽密封件(16)进入计量

分配室 (12)。

[0208] 如上所述,图 2 至 5 显示了用于 pMDI 的其它已知的定量阀。与图 1 中所示的阀相类似,一般是通过套管将图 2 至 5 中的阀安装到喷雾容器上,此时制剂室由容器的内壁和位于容器内的阀的一个或多个部分的外壁所限定。为了便于理解和比较,图中相应阀的类似部件以同样的附图标记来表示。

[0209] 图 2 显示的是通常与美国专利 5,772,085(以引用的方式并入本文)中公开和描述的类型相似的定量阀 (10)。显示的阀处于其静止位置,包括阀体 (20) 和阀杆 (14)。在容纳在制剂容器内的喷雾制剂的压力下阀杆向外偏斜,阀杆上设有内密封件和外密封件 (16 和 17)。与图 1 和图 3 至 5 中的推动-开动类型的阀不同,此处的阀是放开-开动类型的阀。为了启动阀,首先将阀杆 (14) 向上推入制剂室(未显示),以使外密封件 (17) 向内推移越过设置在阀体外部部分上的出口 (25),然后使内密封件 (16) 向内推移并脱离阀体的内壁,如此使计量分配室 (12) 向上进入制剂室,从而使制剂可以进入计量分配室(称为阀的初始位置),然后放开阀杆使之向外移动,以使内密封件与阀体再接合,然后使外密封件向外推移越过出口,使计量分配室与出口连通,从而使制剂穿过出口送达患者。

[0210] 图 3 显示的是通常与 WO 2004/022142(以引用的方式并入本文)中公开和描述的类型相似的定量阀 (10)。显示的阀处于其静止位置,并且包括次阀体 (20) 和阀杆 (14),压缩弹簧 (15) 使阀杆 (14) 向外偏斜。阀上设有内密封件 (16) 和外隔膜密封件 (17),阀杆以滑动密封的方式与隔膜密封件接合。在此阀中,次阀体的形式是具有提供制剂室(未显示)与预计量分配室 (22) 之间连通的三个狭槽 (21,可见两个) 的弹簧笼壳体。这个阀包括经所述阀启动形成的过渡性计量分配室。在阀的启动过程中,由于阀杆 (14) 相对于容器向内推动,在阀杆 (14) 的锥形部分 (27) 的下表面 (28) 与主阀体 (13) 的上斜表面 (31) 之间形成计量分配室 (12,不可见)。喷雾制剂从阀杆的锥形部分的肩部 (30) 周围流入形成的计量分配室,并且随着阀杆的进一步推进,在锥形部分的顶面 (29) 形成与内密封件 (16) 的表面密封,从而封闭计量分配室。随着阀杆仍进一步向内移动,使制剂从计量分配室流过阀杆上的侧孔 (19),并穿过阀杆上的阀杆出口 (24),随后一般是通过启动器喷嘴 (7,未显示) 外送至患者。

[0211] 图 4 显示的是处于其静止位置的商品定量阀,其由 Bepak, Bergen Way, King's Lynn, Norfolk, PE302JJ, UK 以商品名 BK357 提供。所述阀包括弹簧笼形式的次阀体 (20),其具有两个狭槽 (21) 和在顶端 (21') 处的开口,使制剂室(未显示)与预计量分配室 (22) 之间连通。所述阀还包括由两个部件 (14a,14b) 构成的阀杆 (14),压缩弹簧 (15) 使之向外偏斜,并且所述阀杆穿过部分地由主阀体 (13) 限定的计量分配室 (12)。阀杆以滑动密封的方式与内密封件 (16) 和外隔膜密封件 (17) 接合。喷雾制剂可以从预计量分配室 (22) 经阀杆 (14) 上部 (14a) 上的侧孔 (33a,33b) 流入计量分配室 (12)。与图 1 中所示的阀类似,为了启动(开动)阀,将阀杆 (14) 相对于容器向内推进,使定量的制剂从计量分配室流过阀杆上的侧孔 (19),并穿过阀杆出口 (24),然后一般是通过启动器喷嘴 (7,未所示) 外送至患者。

[0212] 图 5 显示的是处于其静止位置的商品定量阀,其由 Valois SAS, Pharmaceutical Division, Route des Falaises, 27100le Vaudreuil, France 以商品名 RCS 提供。所述阀包括弹簧笼形式的次阀体 (20),其具有三个狭槽 (21,可见两个),使制剂室(未显示)与预计

量分配室 (22) 之间连通。所述阀还包括由两个部件 (14a, 14b) 构成的阀杆 (14), 压缩弹簧 (15) 使之向外偏斜, 并且所述阀杆穿过部分地由主阀体 (13) 限定的计量分配室 (12)。阀杆以滑动密封的方式与内密封件 (16) 和外隔膜密封件 (17) 接合。喷雾制剂可以从预计量分配室 (22) 经设置在阀杆上部 (14a) 上的侧孔 (33) 和内通道 (34) 流入计量分配室。与图 1 中所示的阀类似, 为了启动 (开动) 阀, 将阀杆 (14) 相对于容器向内推进, 使制剂从计量分配室流过阀杆上的侧孔 (19), 并穿过阀杆出口 (24), 然后一般是通过启动器喷嘴 (7, 未所示) 外送至患者。

[0213] 除了用于定量阀的弹性体密封件以外, 通常这种阀的部件由金属 (例如不锈钢、铝或铝合金) 或塑料制成。例如, 压缩弹簧通常由金属制成, 具体地讲是由作为常规材料的不锈钢制成。压缩弹簧也可以由铝或铝合金制成。阀杆和阀体通常由金属和 / 或塑料制成; 作为金属, 按常规使用不锈钢 (其它可用的金属包括铝、铝合金和钛), 作为塑料, 按常规使用聚对苯二甲酸丁二醇酯 (PBT) 和 / 或乙缩醛 (其它可用的聚合物包括聚醚醚酮、尼龙、其它聚酯 (如对苯二甲酸四丁二醇酯 (tetrabutylene terephthalate))、聚碳酸酯和聚乙烯)。

[0214] 有利的是, 按本文中所述的方法对药物吸入装置的部件或多个部件 (例如定量吸入器或干粉吸入器的粉末容器的喷雾容器、启动器、套管、阀体、阀杆或压缩弹簧) 的在由药物吸入装置储存或输送期间与药物或药物制剂相接触或将与之接触的一部分表面 (更有利的是全部的表面) 进行处理。最有利的是, 按本文中所述的方法对在由装置储存或输送期间不与或不会与药物或药物制剂相接触的部件的整个表面, 包括任何表面或多个表面 (如果有的话) 进行处理。作为另外的选择或除此之外, 有利的是, 按本文中所述的方法对药物吸入装置的部件或多个部件在由药物吸入装置储存或输送期间与活动部件相接触或是活动的至少一部分表面 (更有利的是全部的表面) 进行处理。用于定量吸入器的这种部件的例子包括例如定量阀的阀体、阀杆或压缩弹簧。

[0215] 具体地讲, 根据本发明或根据本发明的方法制造的药物吸入装置的部件是定量吸入器的部件。所述部件可选自喷雾容器、启动器、套管、阀体 (例如主和 / 或次阀体)、阀杆和压缩弹簧。作为另外的选择, 根据本发明或根据本发明的方法制造的药物吸入装置的部件是干粉吸入器的部件。所述部件可选自: 至少部分地限定粉末容器 (例如, 多剂量储存容器或单剂量泡罩或胶囊) 的部件、用于打开密封粉末容器的部件 (例如, 打开单剂量泡罩或胶囊的穿孔器)、至少部分地限定解聚室的部件、解聚系统的部件、至少部分地限定流动通道的部件、剂量输送部件 (例如, 定量杆、定量轮或定量筒, 其具有按尺寸制作的凹部, 用以容纳截留在所述部件与壳体之间的单剂量粉末, 所述部件在壳体中移动以输送剂量)、至少部分地限定混合室的部件、至少部分地限定启动室的部件 (例如在吸入之前分配剂量的保持室)、接口管和鼻夹。

[0216] 根据本发明的某些方面的实施例包括在药物吸入装置或药物吸入装置的部件 (例如定量吸入器的喷雾容器、定量阀或其部件或干粉吸入器的粉末容器) 的至少一部分表面上形成非金属涂层, 所述涂层具有至少一种官能团, 其中该至少一种官能团能够与至少部分氟化的化合物的至少一个官能团形成共价键。

[0217] 本文中所用的术语“至少一种官能团”通常理解成包括作为优选实施例的“多种官能团”。

[0218] 期望非金属涂层的所述至少一种官能团包含活性氢。所述至少一种官能团有利的是羟基 ($-\text{OH}$)、硫醇基 ($-\text{SH}$)、胺基 ($-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}_2$)、羧基 ($-\text{COOH}$)、酰胺基 ($-\text{CONH}-$ 或 $-\text{CONH}_2$) 或上述基团的混合物;更有利的是羟基、羧基或上述基团的混合物;最有利的是羟基。

[0219] 有利的是,前述形成非金属涂层包括形成含硅、氧和氢的涂层,更有利的是形成含碳、硅、氧和氢的非金属涂层。

[0220] 可以通过多种已知的涂布技术形成本文中所述的非金属涂层。然而已经发现,通过等离子体沉积施加这种涂层是可取的,更有利的是通过在离子轰击的条件下进行等离子体沉积。

[0221] 特别地,可以有利地通过合适的单体或多种单体的等离子体聚合提供非金属涂层(更具体的是含硅、氧和氢的涂层,最具体的是含硅、氧、氢和碳的涂层),可任选存在诸如氧的合适的辅助气体,采用例如在微波中所采用的常规条件,感应耦合式 DC 和 RF(射频)等离子体沉积,其中在等离子体中形成的聚合的物质沉积在基底上,从而在基底的一个或多个表面上得到聚合物涂层。

[0222] 更有利的是通过在离子轰击的条件下进行等离子体沉积来提供非金属涂层(更具体的是含硅、氧和氢的涂层,最具体的是含碳、硅、氧和氢的涂层)。这里等离子体沉积进行的方式是,经等离子体的生成(由一种或多种合适的源化合物形成等离子体,可任选存在合适的辅助气体,如氧气)形成离子鞘层,其中将表面要涂布的基底设置在等离子体室内,以使在等离子体沉积期间,基底处于离子鞘层内。对于形成离子鞘层的说明可见于 Brian Chapman, Glow Discharge Processes, 153 (John Wiley & Sons, New York 1980)。对于 RF 等离子体沉积,这一般可以通过使用 RF 动力电极并将要涂布的基底设于 RF 动力电极的附近来完成。对于微波等离子体沉积和感应耦合等离子体沉积,这可以通过以下方式来完成,分别提供微波或感应耦合等离子体体系与电极,加偏压(一般加负偏压)于此电极,并将基底设于所述偏压电极的附近。对于 DC 等离子体沉积,这可以通过将基底设于阴极或负偏压电极的附近来完成(例如用于提供 10nm 或更薄的薄涂层)。按此方式在离子轰击的条件下发生等离子体沉积。此外,使在等离子体中形成的聚合的物质经受离子轰击,如此除了其它方面外,在沉积到基底上之前和/或经在基底上沉积而被破碎,使得能够在基底的一个或多个表面上提供有利、致密、无规、共价的体系。这种无定形的共价体系(特别是含硅、氧和氢的这种体系,更具体的是进一步含碳的这种体系)对包括金属、聚合物、玻璃和陶瓷在内的许多基底材料显示出优良的粘附性(通过例如共价键)。这种共价的无定形体系例如在复杂成形的部件(如阀杆或压缩弹簧)上提供“明显的”涂层。这种共价的无定形体系(特别是含硅、氧和氢的这种体系,更具体的是进一步含碳的这种体系)的可取之处在于,它们通常是透明或半透明的。此外,这种无定形的共价体系有利地显示出高原子堆积密度,通常的范围是约 0.20 至约 0.28(特别是约 0.22 至约 0.26)克原子数密度,单位是克原子/立方厘米。聚合物涂层(例如等离子体聚合物涂层)的克原子数密度通常为大约 0.18。这种高原子堆积密度使得所提供的涂层具有最低的多孔性、对液体或气体材料的优良耐扩散性以及华丽的“钻石样”硬度。采用纳米硬度计测定的这种涂层的微硬度通常有利的是至少 1GPa,更有利的是至少 2GPa。有利的是这种涂层也具有低摩擦系数/表面能。进一步含碳的这种涂层(这里通常称为“钻石样玻璃”)显示出期望的柔性连同钻石样的硬度,使其可具有所期望的长期的耐久性,特别有利的是,在活动部件(例如压缩弹簧)上或

者在由于移动而与其它部件接触的部件（例如阀杆、阀体）上的所述涂层具有有利的长期耐久性。采用纳米硬度计测定的这种涂层的微弹性模量通常有利的是至少 11GPa，更有利的是至少 13GPa。由于前述的涂层具有所需的性能，因此它们可特别有利地单独用作药物吸入装置或其部件上的涂层，或者用作在其上施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物的涂层。关于后者，也由于理想的高原子堆积密度的原因，这种非金属涂层使得能提供密集的分布和大量的官能团，如具有活性氢的官能团（例如羟基（-OH）和 / 或羧基（-COOH），特别是羟基），以供后续经施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物而进行键合。

[0223] 对于由在离子轰击的条件下进行等离子体沉积提供的并且含硅、氧和氢的涂层来说，期望的是其硅与氧之比小于 2。

[0224] 不算氢计，钻石样玻璃涂层（例如由在离子轰击的条件下进行等离子体沉积提供的并且含碳、硅、氧和氢的涂层）有利的是包含至少约 20 原子%的碳和至少约 30 原子%的硅 + 氧，更有利的是包含至少约 25 原子%的碳、约 15 至约 50 原子%的硅和约 15 至约 50 原子%的氧，甚至更有利的是包含约 30 至约 60 原子%的碳、约 20 至约 45 原子%的硅和约 20 至约 45 原子%的氧，甚至还更有利的是包含约 30 至约 50 原子%的碳、约 25 至约 35 原子%的硅和约 25 至约 45 原子%的氧，最有利的是包含约 30 至约 36 原子%的碳、约 26 至约 32 原子%的硅和约 35 至约 41 原子%的氧。钻石样玻璃涂层有利的是硅与氧之比小于 2。“不算氢计”指的是通过诸如化学分析电子光谱（ESCA）的方法确立的材料的原子组成，所述方法不检测氢，即使涂层中存在大量的氢。相当多量的硅和氧与大量碳的组合使钻石样玻璃涂层具有柔性（与玻璃或无定形碳涂层如钻石样碳涂层不同）。同样由于所述组合的原因，钻石样玻璃涂层具有相对较低的本征应力，因而具有优良的长期粘附性及耐久性（与钻石样碳涂层不同，后者由于涂层内相对较高的本征应力的原因而具有剥落的倾向）。因此，钻石样玻璃涂层作为本身进行移动（例如定量阀的压缩弹簧）或者与其它部件共同移动或相对于其它部件移动（例如定量阀的阀杆）的药物吸入装置部件的一个或多个表面上的涂层是特别有利的。钻石样玻璃涂层以及钻石样玻璃的制造方法和用于沉积钻石样玻璃的装置描述在美国专利 No. 6, 696, 157 (David 等) 中，这里将该专利的内容全文并入。

[0225] 应该认识到离子轰击条件下的等离子体沉积不同于等离子体聚合。此外在等离子体聚合技术中，等离子体沉积进行的方式是这样的，不形成离子鞘层（例如使用常规的微波或感应耦合等离子体体系），或者将要用聚合物涂布的基底设置在任何离子鞘层之外（如果确有形成的话）。例如，就使用 RF 动力电极的 RF 等离子体体系来说，对于等离子体聚合（即在基底上沉积聚合物），把基底设于接地电极的附近或设置到浮动电位（即，电绝缘并设于在 RF 等离子体沉积期间形成的任何离子鞘层之外）。

[0226] 除非另有规定，本文中所用的术语“等离子体沉积”应理解为包括（特别是）等离子体聚合以及离子轰击条件下的等离子体沉积，其中在所有的情况下，把离子轰击条件下的等离子体沉积理解为是优选的。同样除非另有规定，本文中所用的术语“等离子体沉积的”应理解为包括（特别是）等离子体聚合的以及在离子轰击下等离子体沉积的，其中在所有的情况下，把在离子轰击下等离子体沉积的理解为优选。

[0227] 可以通过在具有电容 - 耦合体系的合适反应室中进行等离子体沉积形成本文中所述的非金属涂层，所述电容 - 耦合体系具有至少一个由 RF（射频）源提供动力的电极和

至少一个接地电极,例如美国专利 No. 6, 696, 157 (David 等) 和 No. 6, 878, 419 (David 等) 中所述的那些。图 6 例示一种适合等离子体沉积、特别是离子轰击条件下的等离子体沉积的典型装置 (200), 图中显示有接地室 (120) (这里也充当接地电极), 由叠置的泵 (未显示) 从此室中除去空气。一般以径向向内的方式注入形成等离子体的气体或多种气体, 使之通过反应器壁到达所述室的中心处的泵引出端口。基底 (140) 通常是药物吸入装置部件本身, 或者也可以是随后能成形或加工成这种部件的工件, 有利的是紧邻 RF 动力电极 (160) 设置所述基底。电极 (160) 通过聚四氟乙烯支承体 (180) 与室 (120) 绝缘。图 7 例示用于等离子体沉积、特别是离子轰击条件下的等离子体沉积的另一种典型装置 (200), 其中在沉积期间翻转基底或 (如图 7 所示) 许多基底 (140) (同样, 所述一个或多个基底通常是药物吸入装置的一个或多个部件本身, 或者是随后能成形或加工成这种部件的一个或多个工件), 这种翻转可有利地使一个或多个基底表面上的沉积均匀。这里的室 (120) 是管, 特别是石英管, 其末端由法兰 (未显示)、特别是铝法兰密封。各端法兰通常设有端口, 一端的端口连接叠置泵 (未显示), 另一端的端口连接供气系统 (未显示)。有利地配置和排列端口连同连接系统, 使得在等离子体沉积期间所述管可以转动, 因此所述室可以转动。通常在装配之后由叠置泵通过引出泵端口从室中除去空气, 一般通过另一端的进气端口注入形成等离子体的气体或多种气体, 然后所述气体或多种气体朝着引出泵端口流过所述室。有利的是将 RF 动力电极 (160) 配置成与管的曲率一致的弧形, 设置在管的正下方, 但通过狭窄间隙与所述管隔开。有利的是将所述室和 RF 动力电极内置于充当接地反电极的壳体 (130)、特别是由穿孔金属板制成的壳体内。与图 6 中所示的系统类似的是, 一般由 RF 电源 (170) 通过匹配网络 (175) 提供动力。在用这种系统进行处理期间, 有利的是旋转所述室 (120), 如此使要涂布的基底 (140) 翻转; 通过在管内设挡板 (125) 可有利地促进翻转。通过适度的基底装配连同在等离子体沉积期间以适当的速率进行翻转, 可以使要涂布的一个或多个基底处于管的下部, 因此有利地将其置于 RF 动力电极 (160) 的附近, 以便使一个或多个基底位于离子鞘层之内。

[0228] 在进行等离子体沉积之前, 理想的是使基底暴露于氧等离子体或者暴露于氩等离子体, 更有利的是暴露于氧等离子体。最理想的是在离子轰击的条件下使基底暴露于氧等离子体 (即, 在所述氧等离子体处理期间生成离子鞘层, 并使基底位于离子鞘层内)。通常对于这种预处理来说, 室内压力保持在 1.3Pa (10 毫托) 至 27Pa (200 毫托) 之间。产生 RF 功率水平在 500W 至 3000W 之间的等离子体。

[0229] 在如上所述暴露于氧或氩等离子体之前, 也可以用诸如丙酮或乙醇的有机溶剂进行溶剂清洗步骤。

[0230] 参见图 6 中所示的典型装置, 对于离子轰击条件下的等离子体沉积来说, 基底位于室内的 RF 动力电极附近 (如图 6 中的示意性描述), 这样基底将在离子鞘层之内。对于等离子聚合, 把要涂布的基底放入室内设定在浮动电位, 将基底设置成不在离子鞘层之内。作为另外的选择, 对于等离子体聚合来说, 可以使用设有附加接地电极 (而不是用所述室充当接地电极) 的其它系统, 然后将要涂布的基底设置在所述接地电极的附近。

[0231] 通常将所述室抽空到必要的程度以除去空气和任何杂质。这可以通过在与所述室连接的叠置泵处的真空泵来完成。以所需流速将源气体引入所述室, 该流速取决于反应器的尺寸、电极的表面积以及基底的表面积。气体通常且有利的是氧。

[0232] 为了提供含硅、氧和氢的等离子体沉积涂层或含碳、硅、氧和氢的等离子体沉积涂层,在等离子体沉积期间,所述气体还包含适当的有机硅和 / 或硅烷化合物,并且流速足以建立起进行等离子体沉积的合适压力,通常为 0.13Pa 至 130Pa(0.001 托至 1.0 托)。对于内径大约 55cm 且高大约 20cm 的圆筒形反应器来说,流速通常为每分钟约 50 至约 500 标准立方厘米 (sccm)。在等离子体沉积的压力和温度 (低于约 50℃) 下,气体保持蒸气的形式。对动力电极施加 RF 电场,使气体电离并建立等离子体。在 RF 产生的等离子体中,能量通过电子耦合到等离子体当中。等离子体充当电极之间的电荷载体。等离子体可充满整个反应室,并且通常可以看到着色的云。

[0233] 等离子体还形成至少紧邻 RF 动力电极的离子鞘层。离子鞘层通常作为电极周围的暗区出现。离子鞘层的深度范围通常是约 1mm 至约 50mm,这取决于诸如所使用气体的类型及浓度、室内压力、电极间隔和电极相对尺寸等因素。例如,压力减小将使离子鞘层的尺寸增大。当电极尺寸不同时,在较小电极周围将形成较大、较强的离子鞘层。一般来说,电极尺寸差别越大,离子鞘层尺寸的差别就越大,增大离子鞘层的端电压将使离子轰击的能量增大。

[0234] 在将一个或多个表面要被涂布的基底设置于离子鞘层内的优选实施例中,朝向电极加速的离子轰击由等离子体沉积到基底上的物质,如此使基底暴露于由等离子体沉积的离子轰击物质中。等离子体内所得到的反应性物质作用于基底表面形成涂层,其组成由等离子体中离子化的气体的组成控制。形成涂层的物质有利地通过共价键附着于基底表面,因此使涂层有利地与基底共价键合。

[0235] 对于包括形成含硅、氧和氢的涂层的有利的实施例,或者对于包括形成含碳、硅、氧和氢的更有利的实施例来说,等离子体沉积包括使含有机硅或硅烷化合物中至少之一的氣體电离。通常有机硅或硅烷化合物中至少一种的硅的量占混合气体的至少约 5 原子%。如果将反应性气体 (如氧气) 和 / 或惰性气体 (如氩气) 与有机硅和 / 或硅烷源化合物一道混合,则根据混合物中组成气体的体积 (或摩尔) 流速计算混合气体中的硅原子百分比。对于包括形成含碳、硅、氧和氢的涂层的实施例来说,所述气体有利的是含有机硅。具体地讲,所述有机硅包含三甲基硅烷、三乙基硅烷、三甲氧基硅烷、三乙氧基甲硅烷、四甲基硅烷、四乙基硅烷、四甲氧基硅烷、四乙氧基硅烷、六甲基环三硅氧烷、四甲基环四硅氧烷、四乙基环四硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、六甲基二硅氧烷和双三甲基甲硅烷基甲烷中的至少一种。更具体地讲,所述有机硅包含三甲基硅烷、三乙基硅烷、四甲基硅烷、四乙基硅烷和双三甲基甲硅烷基甲烷中的至少一种;最具体地讲,有机硅包含四甲基硅烷。除此之外或作为另外的选择 (例如,为了提供具有低于 20 原子%碳 (不算氢计) 或不含碳的含硅、氧和氢的涂层),所述气体可以含硅烷。硅烷可以包含 SiH_4 (甲硅烷) 和 / 或 Si_2H_6 (乙硅烷),特别是 SiH_4 (甲硅烷)。

[0236] 优选所述气体还含氧。

[0237] 所述气体可以还包含附加的气体或多种气体。各附加气体可单独加入,或者彼此组合加入。所述气体可以还包含氩和 / 或氢,特别是对于离子轰击条件下的等离子体沉积而言。应用氩 (通常不会并入沉积涂层) 可强化离子轰击,而应用氢可促进高堆积密度的形成以及提供附加的氢源。任选气体可以还包含氮和 / 或氨。然而,对于下文更详细描述的一些优选实施例 (其中应用包含具有至少一个硅烷基团的至少部分氟化的化合物的组合物)

来说,可取的是不使用氨和氮气,也不使用含硫气体。此外,对于某些优选实施例(其中应用包含具有至少一个硅烷基团的至少部分氟化的化合物的组合物)来说,可取的是本文所述的非金属涂层基本上不含或不含胺基且基本上不含或不含酰胺基,以及基本上不含或不含硫醇基,以最大程度地减少或避免形成硅-氮或硅-硫键,就所述涂层体系在药物吸入装置使用期限内的耐久性和/或稳固性而言,已经确定了所述键具有不良性。因此在优选的实施例中,非金属涂层有利的是基本上不含氮(例如至多不过约5原子%的氮(不算氢计)),特别是不含氮。还在优选的实施例中,非金属涂层有利的是基本上不含硫(例如至多不过约1原子%的硫(不算氢计)),特别是不含硫。任选所述气体可以还包含氟源,例如四氟化碳。然而,优选的是(一般来说,更具体地讲是对于离子轰击条件下的等离子体沉积来说)不在非金属涂层之内包含氟。就非金属涂层的结构完整性(特别是非金属涂层对基底表面的粘附性以及非金属涂层的整体耐久性)而言,已经确定一般来说包含氟是不可取的。还有对于将包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物施加到非金属涂层上的那些实施例来说,就所施加的含氟组合物在非金属涂层上的粘附性而言,包含氟是不可取的。因此在本发明的某些方面和在本发明其它方面的优选实施例中,非金属涂层有利的是基本上不含氟(例如至多不过约1原子%的氟(不算氢计)),特别是不含氟。

[0238] 非金属涂层的等离子体沉积发生的速率通常为约1至约100纳米/秒。该速率取决于包括压力、功率、气体浓度、气体类型、电极相对尺寸等在内的条件。一般来说,沉积速率随功率、压力和气体浓度的增加而增大,但速率可有上限。

[0239] 有利的是使非金属涂层的等离子体沉积进行一段时间,使涂层厚度在约5nm至约5000nm的范围内。一般来说在此范围内,有利的是提供厚度至少约10nm的涂层,更有利的是至少约50nm,最有利的是至少约100nm。还有在所述范围内一般来说,有利的是提供厚度不到约1000nm的涂层,更有利的是至多不过约950nm,甚至更有利的是至多不过约800nm,甚至还更有利的是至多不过约675nm,最有利的是至多不过约550nm。

[0240] 形成非金属涂层(特别是通过等离子体沉积形成的含硅、氧和氢的非金属涂层,更具体的是含碳、硅、氧、氢的非金属涂层)以后,有利的是使非金属涂层的表面暴露于氧等离子体,更有利的是在离子轰击条件下使之暴露于氧等离子体(例如为了在非金属涂层表面上形成另外的硅醇基团)。对于其中施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物的实施例来说,这种处理是特别有利的。对于这种处理,等离子体室内的压力通常保持在1.3Pa(10毫托)至27Pa(200毫托)之间,产生氧等离子体的RF功率水平在约50W至约3000W之间。

[0241] 根据本发明某些方面的实施例包括对非金属涂层的至少一部分表面施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物;以及使至少部分氟化的化合物的至少一个官能团与非金属涂层的至少一种官能团进行反应,从而形成共价键。优选对非金属涂层的整个表面施加所述组合物。

[0242] 如前所述,在施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物之前,有利的是使非金属涂层暴露于氧等离子体,更有利的是在离子轰击的条件下暴露于氧等离子体。作为另外的选择,在施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物之前,有利的是可以使非金属涂层接受电晕处理。

[0243] 有利的是至少部分氟化的化合物包含多氟聚醚片段,优选全氟化的多氟聚醚片

段,用以强化表面性能以及强化涂布效率及结构完整性。使用包含具有短碳链(其中有利的是,按序排列的碳原子数至多不过 6 个,更有利的是至多不过 4 个,甚至更有利的是至多不过 3 个,最有利的是至多不过 2 个)的全氟化重复单元的多氟聚醚片段可促进所施加的含氟涂层具有耐久性/柔性,以及使全氟化部分生物累积的可能性最小化。

[0244] 有利的是,至少部分氟化的化合物的至少一个官能团包括能水解基团(例如在水的存在下可水解,任选在酸性或碱性条件下可水解,生成能够进行缩合反应的基团(例如硅醇基团))。

[0245] 有利的是至少部分氟化的化合物的至少一个官能团是硅烷基团。

[0246] 有利的是,所述硅烷基团包含至少一个能水解基团,更有利的是包含至少两个能水解基团,最有利的是包含三个能水解基团。能水解基团可以是相同或不同的。

[0247] 有利的是,能水解基团是选自氢、卤素、烷氧基、酰氧基、芳氧基和聚亚烷氧基的基团,更有利的是选自烷氧基、酰氧基、芳氧基和聚亚烷氧基的基团,甚至更有利的是选自烷氧基、酰氧基和芳氧基的基团,最有利的是烷氧基(例如 OR' , 其中每个 R' 独立地为 C_{1-6} 烷基,特别是 C_{1-4} 烷基)。

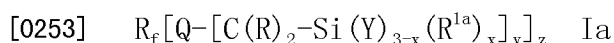
[0248] 有利的是,包含至少一个官能团的至少部分氟化的化合物是多氟聚醚硅烷,更有利的是多官能多氟聚醚硅烷,最有利的是双官能多氟聚醚硅烷。

[0249] 本文中所使用的术语“多官能多氟聚醚硅烷”一般来说应理解为表示用许多官能化硅烷基团官能化的多价多氟聚醚片段,本文中所使用的术语“双官能多氟聚醚硅烷”一般来说应理解为表示用许多官能化硅烷基团(特别是二至四官能化硅烷基团,更具体地讲是二官能化硅烷基团)官能化的二价多氟聚醚片段。

[0250] 已经发现,使用多官能多氟聚醚硅烷(特别是使用双官能多氟聚醚硅烷)可以导致高施加效率及覆盖率,以及得到与非金属涂层的广泛键合(共价键合),并且含氟涂层本身内的交联可促进所施加的含氟涂层的结构完整性。

[0251] 为了强化稳定性和/或耐侵蚀性(例如通过乙醇、药品和/或药物吸入制剂的其它可能的组分的侵蚀),有利的是一个或多个多氟聚醚片段不通过包含氮-硅键或硫-硅键的官能团与一个或多个硅烷基团连接。具体地讲,为了强化稳定性和所施加的含氟涂层的耐侵蚀性,可取的是使一个或多个多氟聚醚片段通过包含碳-硅键的官能团与一个或多个硅烷基团连接,更具体地讲是通过 $-C(R)_2-Si$ 官能团来连接,其中 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基(优选为氢),更具体地讲是通过 $-(C(R)_2)_k-C(R)_2-Si$ 官能团连接,其中 k 至少是 2(优选为 2 至约 25,更优选为 2 至约 15,最优选为 2 至约 10)。包含 $-(C(R)_2)_k-$ (其中 k 至少是 2)可有利、额外地提供弯曲强度。

[0252] 有利的是,包含至少一个硅烷基团的至少部分氟化的化合物是式 Ia 的多氟聚醚硅烷:



[0254] 其中:

[0255] R_f 是单价或多价的多氟聚醚片段;

[0256] Q 是有机二价或三价连接基;

[0257] 每个 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0258] 每个 Y 独立地为能水解基团;

[0259] R^{1a} 是 C_{1-8} 烷基或苯基；

[0260] x 是 0 或 1 或 2；

[0261] y 是 1 或 2；且

[0262] z 是 1、2、3 或 4。

[0263] 施加根据式 Ia 的多氟聚醚硅烷可有利地提供下述药物吸入装置或其部件，在所述装置或部件的至少一部分表面上包含非金属涂层，根据具体情况，含多氟聚醚的涂层与非金属涂层键合，其中含多氟聚醚的涂层包含下式 Ib 的多氟聚醚硅烷结构：

[0264] $R_f[Q-[C(R)_2-Si(O-)_3-x(R^{1a})_x]_y]_z$ Ib

[0265] 其与非金属涂层共有至少一种共价键；且

[0266] 其中：

[0267] R_f 是单价或多价的多氟聚醚片段；

[0268] Q 是有机二价或三价连接基；

[0269] 每个 R 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0270] R^{1a} 是 C_{1-8} 烷基或苯基；

[0271] x 是 0 或 1 或 2；

[0272] y 是 1 或 2；且

[0273] z 是 1、2、3 或 4。

[0274] 有利的是，与非金属涂层共有的至少一种共价键是与 $Si(O-)_3-x$ 中的氧原子的键。有利的是，这种含多氟聚醚的涂层通常是透明或半透明的。

[0275] 单价或多价多氟聚醚片段 $R_f R_f$ 包含可以是饱和或不饱和的直链、支链和 / 或环状结构，并且包含两个或多个链氧原子。 R_f 优选为全氟化基团（即，所有的 C-H 键被 C-F 键替代）。然而可以用氢原子代替氟原子存在，条件是对于每两个碳原子，存在的氢原子不超过一个。当存在氢原子时，优选 R_f 包含至少一个全氟甲基。

[0276] 对于某些实施例来说，单价或多价多氟聚醚片段 R_f 包含选自 $-(C_n F_{2n})-$ 、 $-(C_n F_{2n} O)-$ 、 $-(CF(Z))-$ 、 $-(CF(Z) O)-$ 、 $-(CF(Z) C_n F_{2n} O)-$ 、 $-(C_n F_{2n} CF(Z) O)-$ 、 $-(CF_2 CF(Z) O)-$ 以及它们的组合的全氟化重复单元；其中 n 是 1 至 6 的整数； Z 是全氟烷基、含氧的全氟烷基、全氟烷氧基或氧取代的全氟烷氧基，其中的每个可以是直链、支链或环状的，并具有 1 至 5 个碳原子，含氧或氧取代的具有最多 4 个氧原子。对于包含 Z 的单元来说，可取的是每一单元中按序排列的碳原子总数至多不过 6 个（更有利的是至多不过 4 个，最有利的是至多不过 3 个）。本质上为低聚物或聚合物的这种化合物以混合物的形式存在，并且适合原样使用。全氟化重复单元可以按无规、嵌段或交替的顺序排列。有利的是，多氟聚醚片段包含选自 $-(C_n F_{2n} O)-$ 、 $-(CF(Z) O)-$ 、 $-(CF(Z) C_n F_{2n} O)-$ 、 $-(C_n F_{2n} CF(Z) O)-$ 、 $-(CF_2 CF(Z) O)-$ 以及它们的组合的全氟化重复单元；更有利的是，全氟化重复单元选自 $-(C_n F_{2n} O)-$ 、 $-(CF(Z) O)-$ 以及它们的组合。对于某些这种实施例来说， n 是 1 至 4 的整数；或 1 至 3；或 1 或 2。对于某些这种实施例来说， Z 是 $-CF_3$ 基团。

[0277] 对于包括任一上述实施例在内的某些实施例来说， R_f 是单价的，且 z 是 1。对于某些这种实施例来说， R_f 用选自 $C_n F_{2n+1}-$ 、 $C_n F_{2n+1} O-$ 和 $X' C_n F_{2n} O-$ 的基团封端，其中 X' 是氢。对于某些这种实施例来说，端基是 $C_n F_{2n+1}-$ 或 $C_n F_{2n+1} O-$ ，其中 n 是 1 至 6 或 1 至 3 的整数。对于某些这种实施例来说， R_f 的近似平均结构为 $C_3 F_7 O (CF(CF_3) CF_2 O)_p CF(CF_3)-$ 、 $CF_3 O (C_2 F_4 O)_p CF_2-$ 、

$C_3F_7O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF_2CF_2-$ 、 $C_3F_7O(CF_2CF_2CF_2O)_pCF_2CF_2-$ 、or $C_3F_7O(CF_2CF_2CF_2O)_pCF(CF_3)-$ 或 $CF_3O(CF_2CF(CF_3)O)_p(CF_2O)X-$ (其中 X 是 CF_2- 、 C_2F_4- 、 C_3F_6- 、 C_4F_8-)，其中 p 的平均值是 3 至 50。

[0278] 为了强化施加效率和覆盖率以及与非金属涂层的广泛键合及含氟涂层自身内部的互连，由此促进所施加的含氟涂层的高结构完整性， R_f 优选为多价的，且 z 是 2、3 或 4，更优选 R_f 是二价的，且 z 是 2。对于某些这种实施例来说， R_f 的近似平均结构选自 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$ 、 $-CF_2O(C_2F_4O)_pCF_2-$ 、 $-CF(CF_3)O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF(CF_3)-$ 、 $-(CF_2)_3O(C_4F_8O)_p(CF_2)_3-$ 、 $-CF(CF_3)-(OCF_2CF(CF_3))_pO-C_tF_{2t}-O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF(CF_3)-$ (其中 t 是 2 至 4)，且其中 m 是 1 至 50，p 是 3 至 40。对于某些这种实施例来说， R_f 选自 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$ 、 $-CF_2O(C_2F_4O)_pCF_2-$ 和 $-CF(CF_3)-(OCF_2CF(CF_3))_pO-(C_tF_{2t})-O(CF(CF_3)CF_2O)_pCF(CF_3)-$ ，且其中 t 是 2、3 或 4，m+p 或 p+p 或 p 的平均值是约 4 至约 24。

[0279] 上述结构是近似平均结构，其中 p 和 m 表示无规分布的全氟化重复单元数。此外，诸如上述的那些多氟聚醚硅烷通常还包含低聚物和 / 或聚合物的分布，因此 p 和 / 或 m 可以是非整数，且其中的数目是由这种分布得到的近似平均值。

[0280] 有机二价或三价连接基 Q 可包含饱和或不饱和的直链、支链或环状结构。有机二价或三价连接基 Q 可任选含一个或多个选自硫、氧和氮的杂原子，和 / 或可任选含一个或多个选自酯、酰胺、磺酰胺、羰基、碳酸酯、亚胺基和氨基甲酸酯的官能团。同样是为了弯曲强度的原因，Q 有利的是包含具有不少于 2 个碳原子的片段，Q 的所述片段与含硅烷部分的 $-C(R)_2-$ 基团 (即所述硅烷部分对式 Ia 来说为 $-C(R)_2-Si(Y)_{3-x}(R^{1a})_x$ ，对式 Ib 来说为 $-C(R)_2-Si(O-)_{3-x}(R^{1a})_x$) 直接键合。对于这种实施例，一般来说 Q 含不超过约 25 个碳原子。Q 优选对水解和其它化学变化 (如亲核攻击) 基本上是稳定的。当存在不止一个 Q 基团时，Q 基团可以是相同的或不同的。

[0281] 对于包括任一上述实施例在内的某些实施例来说，Q 包含诸如 $-C(O)N(R)-(CH_2)_k-$ 、 $-S(O)_2N(R)-(CH_2)_k-$ 、 $-(CH_2)_k-$ 、 $-CH_2O-(CH_2)_k-$ 、 $-C(O)S-(CH_2)_k-$ 、 $-CH_2OC(O)N(R)-(CH_2)_k-$ 的有机连接基，且

[0282] $-CH_2OCH_2CHCH_2OC(O)NH(CH_2)_3-$

[0283] $\quad \quad \quad |$

[0284] $\quad \quad \quad OC(O)NH(CH_2)_3-$

[0285] 其中 R 是氢或 C_{1-4} 烷基，k 是 2 至约 25。对于某些这种实施例来说，k 是 2 至约 15 或 2 至约 10。

[0286] 有利的是，Q 为二价连接基，且 y 是 1。特别地，Q 有利的是含 1 至约 15 个碳原子和任选含 1 至 4 个杂原子和 / 或 1 至 4 个官能团的饱和或不饱和烃基。对于某些这种实施例来说，Q 是含 1 至约 10 个碳原子、任选含 1 至 4 个杂原子和 / 或 1 至 4 个官能团的直链烃。对于某些这种实施例来说，Q 含一个官能团。对于某些这种实施例来说，Q 优选为 $-C(O)N(R)(CH_2)_2-$ 、 $-OC(O)N(R)(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_2-$ 或 $-CH_2-OC(O)N(R)-(CH_2)_2-$ ，其中 R 是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0287] 对于包括任一上述实施例在内的某些实施例来说，当存在 R 时，R 是氢。

[0288] 式 Ia 的能水解基团 Y 可以是相同或不同的，并且能够例如在水的存在下、任选在酸性或碱性条件下水解，生成能够进行缩合反应的基团 (例如硅醇基团)。

[0289] 有利的是，式 Ia 的每个 Y 独立地为选自氢、卤素、烷氧基、酰氧基、芳氧基和聚亚

烷氧基的基团,更有利的是每个 Y 独立地为选自烷氧基、酰氧基、芳氧基和聚亚烷氧基的基团,甚至更有利的是每个 Y 独立地为选自烷氧基、酰氧基和芳氧基的基团,最有利的是每个 Y 独立地为烷氧基。

[0290] 对于包括本文中所述的任一相关实施例在内的某些实施例来说:

[0291] 有利的是烷氧基为 $-OR'$, 酰氧基是 $-OC(O)R'$, 其中每个 R' 独立地为低级烷基, 任选被一个或多个卤原子取代。对于某些实施例来说, R' 优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-4} 烷基。 R' 可以是直链或支链烷基。

[0292] 有利的是芳氧基为 $-OR''$, 其中 R'' 是任选被一个或多个取代基取代的芳基, 所述一个或多个取代基独立地选自卤原子和任选被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 烷基。对于某些实施例来说, R'' 优选为未取代或取代的 C_{6-12} 芳基, 更优选为未取代或取代的 C_{6-10} 芳基。

[0293] 有利的是, 聚亚烷氧基为 $-O-(CHR^4-CH_2O)_q-R^3$, 其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基, R^4 是氢或甲基, 其中至少 70% 的 R^4 是氢, q 是 1 至 40, 优选为 2 至 10。

[0294] 对于包括任一上述实施例在内的某些实施例来说, x 是 0。

[0295] 对于包括具有根据式 Ia 的化合物的任一上述实施例在内的某些实施例来说, R_f 是 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$, $Q-C(R)_2-Si(Y)_{3-x}(R^{1a})_x$ 是 $C(O)NH(CH_2)_3Si(OR')_3$, 其中 R' 是甲基或乙基。对于包括具有根据式 Ib 结构的任一上述实施例在内的某些实施例来说, R_f 是 $-CF_2O(CF_2O)_m(C_2F_4O)_pCF_2-$ 并且 $Q-C(R)_2-Si(O-)_3-x(R^{1a})_x$ 是 $C(O)NH(CH_2)_3Si(O-)_3$ 。对于某些这种实施例来说, m 和 p 各为约 9 至 12。

[0296] 可以采用标准技术合成上述式 Ia 的化合物。例如, 根据美国专利 No. 3, 810, 874 (Mitsch 等), 可以使市售的或容易合成的全氟聚醚酯 (或其官能化衍生物) 与官能化烷氧基硅烷诸如 3- 氨丙基烷氧基硅烷结合。

[0297] 对于某些实施例来说, 多氟聚醚片段的重均分子量为约 1000 或更高, 更有利的是约 1800 或更高。较高的重均分子量可进一步促进耐久性以及最大程度地减少生物累积的可能性。通常为了便于使用和施加, 多氟聚醚片段的重均分子量有利的是至多不过约 6000, 更有利的是至多不过约 4000。

[0298] 如上所指出, 多氟聚醚硅烷通常包含低聚物和 / 或聚合物的分布。有利的是, 为了促进含多氟聚醚的涂层的结构完整性以及最大程度地减少生物累积的可能性, 具有重均分子量不到 750 的多氟聚醚片段的多氟聚醚硅烷 (这种分布的) 的量不超过所述分布的多氟聚醚硅烷总量的 10 重量% (更有利的是不超过 5 重量%, 甚至更有利的是不超过 1 重量%, 最可取的是 0%)。

[0299] 对于包括任一上述实施例在内的某些实施例来说, 包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物还包含有机溶剂。

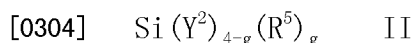
[0300] 对于包括任一上述实施例 (其中包含至少一个官能团的至少部分氟化的化合物是多氟聚醚硅烷) 的某些实施例来说, 有利的是以包含多氟聚醚硅烷和有机溶剂的组合物形式施加多氟聚醚硅烷。所使用的有机溶剂或共混有机溶剂通常能够溶解至少约 0.01 重量%的多氟聚醚硅烷, 特别是一种或多种式 Ia 的硅烷。可取的是, 溶剂或混合溶剂对水的溶解度为至少约 0.1 重量%, 对于某些这种实施例来说, 对酸的溶解度为至少约 0.01 重量%。

[0301] 合适的有机溶剂或混合溶剂可选自: 脂肪醇, 如甲醇、乙醇和异丙醇; 酮, 如丙酮

和甲基乙基酮；酯，如乙酸乙酯和甲酸甲酯；醚，如二乙基醚、二异丙基醚、甲基叔丁基醚和二丙二醇单甲醚（DPM）；烃溶剂，如链烷烃，例如庚烷、癸烷，和石蜡族溶剂；氟化烃，如全氟己烷和全氟辛烷；部分氟化的烃，如五氟丁烷；氢氟醚，如甲基全氟丁基醚和乙基全氟丁基醚。对于包括任一上述实施例在内的某些实施例来说，所述有机溶剂是氟化溶剂，包括氟化烃、部分氟化的烃和氢氟醚。对于某些这种实施例来说，氟化溶剂是氢氟醚。对于某些这种实施例来说，氢氟醚是甲基全氟丁基醚。对于包括任一上述实施例（除了有机溶剂为氟化溶剂的以外）在内的某些实施例来说，所述有机溶剂是低级醇。对于某些这种实施例来说，低级醇选自甲醇、乙醇、异丙醇以及它们的混合物。对于某些这种实施例来说，低级醇是乙醇。

[0302] 对于包括其中有机溶剂是低级醇并且组合物包含具有至少一个硅烷基团的至少部分氟化的化合物的任一上述实施例在内的某些实施例来说，所述组合物有利的是还包含酸。对于某些这种实施例来说，所述酸选自醋酸、柠檬酸、甲酸、三氟甲磺酸、全氟丁酸、硫酸和盐酸。对于某些这种实施例来说，所述酸是盐酸。

[0303] 包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物有利的是还可以包含能够参与交联反应的非氟化交联剂。优选这种交联剂包含一种或多种非氟化的化合物，每种化合物具有至少两个能水解基团。有利的是，这种交联剂包含一种或多种在每一分子中具有至少两个能水解基团的非氟化的硅化合物。优选能水解基团与根据式 II 的硅直接键合：



[0305] 其中 R^5 表示不可水解的基团；

[0306] Y^2 表示能水解基团；且

[0307] g 是 0、1 或 2。

[0308] 在施加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物期间，不可水解的基团 R^5 在所采用的条件下通常不能水解。例如，不可水解的基团 R^5 可独立地选自烷基。如果 g 是 2，则不可水解的基团可以是相同或不同的。优选 g 是 0 或 1，更优选 g 是 0。能水解基团 Y^2 可以是相同或不同的，并且通常在适当的条件下（例如在酸性或碱性水溶液条件下）能够水解，从而使交联剂可以进行缩合反应。优选的是，能水解基团经水解产生能够进行缩合反应的基团，如硅醇基团。能水解基团的典型及优选的例子包括根据式 Ia 所述的那些。优选 Y^2 为烷氧基 $-\text{OR}^6$ ，更优选为 R^6 是 C_{1-4} 烷基的烷氧基。

[0309] 用于交联剂的有利的非氟化硅化合物的代表性例子包括四甲氧基硅烷、四乙氧基硅烷、四丙氧基硅烷、四丁氧基硅烷、甲基三乙氧基硅烷、二甲基二乙氧基硅烷、十八烷基三乙氧基硅烷、3- 缩水甘油醚基丙基三乙氧基硅烷、3- 氨丙基三甲氧基硅烷、3- 氨丙基三乙氧基硅烷、甲基丙烯酸 3- 三甲氧基甲硅烷基丙酯以及它们的混合物。优选交联剂包含硅的 C_1 - C_4 四烷氧基衍生物，更优选交联剂包含四乙氧基硅烷。

[0310] 按重量计，至少部分氟化的化合物与非氟化交联剂的量的比可以为约 10 : 1 至约 1 : 100 不等，优选为约 1 : 1 至约 1 : 50，最优选为约 1 : 2 至约 1 : 20。

[0311] 对于某些实施例，例如包含能水解基团的组合物，所述组合物可以还包含水。

[0312] 可以采用多种涂布方法对非金属涂层的至少一部分表面施加包含具有至少一个官能团（特别是一个硅烷基团）的至少部分氟化的化合物的组合物（包括任一上述实施例

在内)。这类方法包括(但不限于)喷涂、浸渍、旋涂、滚动、刷涂、摊涂和流涂。优选的施加方法包括喷涂和浸渍。对于包括任一上述实施例在内的某些实施例来说,在其任一上述的实施例中,包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物的施加方式是,在所述组合物中浸渍其上已经形成非金属涂层的至少一部分基底。作为另外的选择,对于包括任一上述实施例在内的某些实施例来说,包括其任一上述的实施例在内,包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物的施加方式是,用所述组合物喷涂其上已经形成非金属涂层的至少一部分基底。

[0313] 在所述组合物包含具有至少一个硅烷基团(特别是多氟聚醚硅烷,或更具体地讲是式 Ia 的任一实施例)的至少部分氟化的化合物且非金属涂层含硅、氧和氢的优选实施例中,例如对于 $-\text{SiOH}$ 基团来说,经施加所述组合物后,通过形成共价键(包括 Si-O-Si 基团中的键)而形成极其耐久的涂层。为了制备这种耐久性涂层,应该有足够的水以促成上述能水解基团的水解,以便发生缩合以形成 Si-O-Si 基团,从而发生固化。水例如可以在处理用的组合物中,或者吸附于基底表面。通常情况下,如果在室温下的含水气氛(例如相对湿度为约 30% 至约 80% 的气氛)中进行施加,则存在足够的水可供制备耐久性涂层。

[0314] 典型的是通过使基底与处理组合物相接触来进行施加,通常在室温(典型的是约 20°C 至约 25°C)下施加。作为另外的选择,可以向在例如 60°C 至 150°C 温度下预热的基底施加处理组合物。施加之后,可以用足以干燥和固化的时间在常温或(优选)在高温(例如 40°C 至 300°C)下对经处理的基底进行干燥和固化。如果期望或需要的话,处理组合物可以还包含热引发剂。作为另外的选择或除此之外,施加处理组合物之后,可以通过辐射(例如,UV 辐射器等手段)对经处理的基底进行固化(也是根据期望或需要)。至此处理组合物通常还包含光引发剂,并且以本身已知的方式实施固化,这分别取决于在处理组合物中使用的光引发剂的类型及存在与否。

[0315] 后处理过程可以包括冲洗步骤(例如根据期望或需要,在干燥/固化之前或之后)以除去多余的材料,接下来进行干燥步骤。

[0316] 有利的是含氟涂层的厚度为至少约 20nm,优选为至少约 30nm,最优选为至少约 50nm。对于某些这种实施例来说,厚度至多不过约 300nm,优选至多不过约 200nm,更优选至多不过约 150nm,最优选至多不过约 100nm。

[0317] 对于本文中所述的包含非金属涂层和含氟涂层的实施例来说,两涂层的组合厚度可以在约 25 至约 5200nm 的范围内。在此范围内,有利的是两涂层的组合厚度不到约 1000nm,更有利的是至多不过约 950nm,甚至更有利的是至多不过约 850nm,甚至还更有利的是约 750nm,最有利的是至多不过约 650nm。

[0318] 本发明附加的方面包括:按前述方法制造的装置及部件;药物吸入装置或药物吸入装置的部件,根据具体情况,在所述装置或所述部件的至少一部分表面上包含非金属涂层,以及与非金属涂层键合的含氟涂层,其中含氟涂层包含一种组合物,所述组合物包含具有至少官能化的一个基团的至少部分氟化的化合物,所述至少部分氟化的化合物与非金属涂层共有至少一种共价键。

[0319] 有利的是,含氟涂层通过多个共价键与非金属涂层共价键合,更有利的是通过包括 O-Si 基团中的键在内的共价键键合,更有利的是包括 Si-O-Si 基团中的键在内。有利的是非金属涂层(与含氟涂层共价键合)包含硅和氧,更有利的是包含碳、硅和氧。根据在施

加包含具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物的组合物之前非金属涂层的具体组成,在施加所述组合物以后,非金属涂层(与含氟涂层共价键合)可以包含或不包含氢。然而一般来说,非金属涂层(与含氟涂层共价键合)还包含氢。有利的是,非金属涂层基本上不含氟,更有利的是不含氟。有利的是,非金属涂层基本上不含氮,更有利的是不含氮。有利的是,非金属涂层基本上不含硫,更有利的是不含硫。有利的是,根据具体情况,非金属涂层与装置或部件的至少一部分表面共价键合。有利的是,非金属涂层是等离子体沉积涂层,更有利的是在离子轰击条件下沉积的等离子体沉积涂层。有利的是,非金属涂层是钻石样玻璃涂层。有利的是,至少部分氟化的化合物的官能团是硅烷基团。有利的是,至少部分氟化的化合物包含多氟聚醚片段,更有利的是全氟化的多氟聚醚片段。有利的是,具有至少一个官能团的至少部分氟化的化合物是多氟聚醚硅烷,更有利的是多官能多氟聚醚硅烷,最有利的是双官能多氟聚醚硅烷。有利的是在这种多氟聚醚硅烷中,一个或多个多氟聚醚片段通过碳-硅官能团与一个或多个硅烷片段连接。

[0320] 本发明另外的方面包括:药物吸入装置或药物吸入装置的部件,包括分别在所述装置或部件的至少一部分表面上等离子体沉积的非金属涂层,所述涂层是在离子轰击条件下等离子体沉积的,并且基本上不含或(更有利的是)不含氟。有利的是,非金属涂层分别与装置或部件的至少一部分表面共价键合。有利的是,非金属涂层包含硅、氧和氢,更有利的是包含碳、硅、氧和氢。对于这些实施例来说,有利的是非金属涂层中的硅与氧之比小于2。

[0321] 本发明其它的方面包括:药物吸入装置或药物吸入装置的部件,分别在所述装置或部件的至少一部分表面上包含钻石样玻璃涂层(如上详述)。

[0322] 除了提供具有所需表面性能和结构完整性的药物吸入装置及其部件以外,本文中所述的提供这种药物吸入装置及部件的方法的优点在于,它们在制造这种药物吸入装置的各种部件时具有灵活性和/或广泛适用性,这类部件具有由显著不同的材料制成的显著不同的形状和形态。例如,本文中所述的方法可以有利地用来在MDI喷雾容器(特别是由铝或铝合金制成的常规MDI喷雾容器,以及由其它金属如不锈钢制成的MDI喷雾容器)的至少一部分内表面上(优选在整个内表面上,更优选在整个表面上)提供涂层。本文中所述的方法还可以有利地用来在阀杆或阀体(特别是由聚合物如PBT或乙缩醛制成的阀杆或阀体)的至少一部分(优选整个)表面上提供涂层。实际上,可以采用改动很少或没有改动的相同方法(化学试剂、工艺条件等)来涂布铝或铝合金MDI容器和金属和/或聚合物阀杆及阀体(通常是不锈钢和/或PBT和/或乙缩醛)以及压缩弹簧(通常由不锈钢制成)和启动器(通常由聚乙烯或聚丙烯制成)。这对于大规模制造和涂布以及制造工艺的流线化、涂布装置和/或设备来说是特别有利的,而同时可以自由选择部件的基材,并且在某些情况下扩大了用于部件的基材范围。

[0323] 如上详述,具体的实施例(特别是如本文中所述单独包含钻石样玻璃涂层或者外涂含氟涂层的那些实施例)具有非常有利的不渗透特性。这些涂层供DPI粉末容器或MDI喷雾容器使用时是特别有利的。此外,由于这种涂层具有非常有利的不渗透特性,它们可以允许使用由塑料或其它材料制成的容器,例如MDI喷雾容器,而在过去是不考虑使用这类材料的,因为有可能发生由外向内渗透水分、喷雾制剂透过或进入容器材料和/或容器材料浸出到喷雾制剂当中。此外,本文中所述的这种透明或半透明涂层可以用来提供透明或

半透明的塑料 MDI 喷雾容器,其优点在于,患者容易监视容器内的物质(即是否已空并需要更换)。

[0324] 本文中所述的方法还可用来提供其它的药物吸入装置,包括喷雾器、泵式喷雾装置、鼻泵、非加压式启动器或这类装置的部件。因此,本文中所述的药物吸入装置或部件也可以是喷雾器、泵式喷雾装置、鼻泵、非加压式启动器或这类装置的部件。

[0325] 本文中所述的方法也可用来提供用于药物吸入的其它部件,如呼吸启动装置、呼吸协调装置、垫片、剂量计数器或这类装置、垫片和计数器各自的单个部件。因此,本文中所述的部件也可以是呼吸启动装置、呼吸协调装置、垫片、剂量计数器或这类装置、垫片、计数器各自的单个部件。关于提供药物吸入装置的剂量计数器的部件或多种部件,由于本文中所述的涂层具有可取的表面性能和结构完整性(特别是耐久性和耐磨性),因此在剂量计数器的部件或多种部件(特别是活动部件和/或与活动部件相接触的部件)上提供这种涂层可以使之具有干燥润滑性,有利于剂量计数器的平稳操作。

[0326] 以下的实例进一步说明本发明的目的和优点,但这些实例中列举的具体材料及其用量以及其它条件和细节不应当理解为对本发明的不当限制。

[0327] 实例

[0328] 制备 $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CF}_2\text{O}(\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O})_{9-10}(\text{CF}_2\text{O})_{9-10}\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$

[0329] 在氮气氛下把 $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{CF}_2\text{O}(\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O})_{9-10}(\text{CF}_2\text{O})_{9-10}\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ (以商品名“FOMBLIN ZDEAL”购自德克萨斯州休斯顿的 Solvay Solexis 公司的全氟聚醚二酯)(50 克(g))加入到烘箱干燥的 100 毫升圆底烧瓶中,使用磁力搅拌器在室温下快速搅拌。向烧瓶中一次加入 3-氨丙基三甲氧基硅烷(9.1 克)(购自康涅狄格州威尔顿的 GE Silicones 公司,可以商品名“SILQUEST-1110”得到)。最初混合物是两相的,随着试剂的混合,混合物变浊。观察到反应放热导致温度升为约 50℃ 的温度,反应在 60℃ 下继续进行 2 小时,然后使反应逐渐冷却至室温,变成略微模糊的淡黄色液体。通过气相色谱(GC)监视反应的进行以观察过量的 3-氨丙基三甲氧基硅烷,通过傅里叶变换红外光谱(FTIR)观察未反应的酯官能团,发现在添加 3-氨丙基三甲氧基硅烷之后的 90 分钟内反应完成。

[0330] 快速搅拌反应产物,逐渐将烧瓶内压力降至 1mmHg(133Pa)以使爆沸最小化。在 2 小时的期间内从烧瓶中蒸馏出甲醇副产物,并从烧瓶中回收得 57.5 克 $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CF}_2\text{O}(\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O})_{9-10}(\text{CF}_2\text{O})_{9-10}\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$ 。(平均分子量为约 2400,具有重均 MW 低于 750 的多氟聚醚片段的硅烷馏份为零)。

[0331] 除另有规定外,如下所述按实例中的方式实施等离子体处理,然后实施硅烷处理。

[0332] 等离子体处理方法

[0333] 在得自新泽西州 Kresson 的 Plasmatherm 公司的 Plasmatherm 型号 3032 的间歇式等离子体系中处理示例的部件/基底,所述等离子体系配置成用于反应性离子蚀刻,具有通过 PTFE 支承体与室绝缘的 26 英寸的低 RF 动力电极和中央气泵。接地室与背靠干式机械泵(Edwards 型号 iQDP80, Boc Edwards 公司)的罗茨鼓风机(Edwards 型号 EH1200, 英国西萨塞克斯郡的 Boc Edwards 公司)连接。等离子体由 5kW、13.56MHz 的固态发生器(RF Plasma Products 型号 RF50S0,得自马萨诸塞州威尔明顿的 MKS Power Generators and Subsystems 公司)和射频阻抗匹配网络(Plasmatherm 型号 AMN-30,得自 Plasmatherm)

提供动力。体系的标称底压力为 5 毫托 (0.67Pa)。由得自 MKS Power Generators and Subsystems 公司的流量控制器控制气体流速。把沉积用的部件 / 基底放置在低动力电极上 (由此使之位于经等离子体产生而形成的离子鞘层内)。

[0334] 等离子体处理包括以下步骤:

[0335] 步骤 1。首先通过吹氧气 (99.99%, UHP 级, 得自宾夕法尼亚州普拉姆斯特德维尔的 Scott Specialty Gases 公司) 在氧等离子体中处理示例的部件 / 基底, 流速为 500 标准立方厘米 / 分钟 (sccm), 压力保持在 52 毫托 (mtorr) (6.9 帕斯卡 (Pa)), 等离子体功率为 1000 瓦。氧整理步骤进行 60 秒。

[0336] 步骤 2。氧等离子体整理之后, 引入四甲基硅烷 (99.9%, NMR 级, 得自密苏里州圣路易斯的 Sigma-Aldrich Chemicals 公司)。以 150sccm 的流速将四甲基硅烷蒸气引入室内, 同时保持氧流速为 500sccm。将压力保持在 64 毫托 (8.5Pa), 等离子体功率保持在 1000 瓦。处理时间为 60 秒, 沉积速率约 170 纳米 / 分钟。

[0337] 步骤 3。然后阻断四甲基硅烷气体, 以 500sccm 的流速使氧气继续流动。将压力保持在 52 毫托 (6.9Pa), 等离子体功率保持在 1000 瓦。后沉积氧等离子体处理的这一最后步骤持续 60 秒。

[0338] 每步所采用的功率密度为 0.27 瓦 / 平方厘米。

[0339] 把通常多达 50 个示例部件 / 基底的批料放入低动力电极上的托盘里, 进行三次前述的三步处理。在各步处理当间, 使所述室与大气相通, 取出托盘, 摇动 (以使部件 / 基底以及它们在托盘上的位置重新分布), 然后再放到低动力电极上。

[0340] 使用由 MTS Nano Instruments, 701Scarboro Road Suite 100OakRidge, TN 37830 提供的 MTS DCM 纳米硬度计测定硅片基底上的这种沉积涂层的样品微硬度 (H) 和弹性模量 (E)。测试涂层时从顶面探测样品。在所有实验中使用钻石的 Berkovich 探针。空间漂移保持最大为 0.01nm/s 的最大值。以 0.05/s 操作恒应变速率实验以取得 100nm 的深度, 在一些情况下取得 200nm 的深度, 从而建立起结果实际上与基底无关的深度, 这一深度是 50nm。动态激发频率 75hz 和压头幅度 1nm 保持不变。结果援引的是在样品的不同位置上进行的 10-15 处测量。

[0341] 除了涂层不是在离子轰击条件下沉积的之外, 采用如上所述的相同测试方法测定沉积涂层的微硬度和弹性模量。在一例中, 将基底设置在浮动电位并定位, 从而使基底在离子鞘层之外, 在另一例中改进系统, 使之包括接地电极 (代替充当接地电极的室), 把基底放在接地电极上。

[0342] 与 0.7GPa (浮动电位) 和 0.2GPa (接地电极) 相比, 对在离子轰击条件下沉积的等离子体沉积涂层 (即基底设置在动力电极上) 所测定的微硬度是 2.5GPa。

[0343] 与 9.2GPa (浮动电位) 和 2.6GPa (接地电极) 相比, 对在离子轰击条件下沉积的等离子体沉积涂层 (即, 其中基底设置在动力电极上) 所测定的弹性模量是 17.5GPa。

[0344] 硅烷处理方法

[0345] 把 $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CF}_2(\text{CF}_2\text{CF}_2\text{O})_{9-10}(\text{CF}_2\text{O})_{9-10}\text{CF}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$ 在 HFE-7100 液体 (以商品名 “NOVEC HFE-7100” 得自明尼苏达州圣保罗的 3M 公司) 中的 0.1% 溶液 (3 升 (L)) 放入室温下的 4 升烧杯中。烧杯放在浸涂机里。把已经根据上述方法进行等离子体处理的每个示例部件 / 基底垂直固定于溶液的上方, 将其引入并完全淹没

到溶液里,原地保持至少 5 秒钟。将一种或多种示例的部件从溶液中取出,使之流干,然后放入铝锅中。然后将锅在 120℃烘箱中放置 60 分钟。然后使示例的部件静置至少 24 小时。通过这种硅烷处理方法提供的涂层厚度通常在约 20 至 100nm 范围内。

[0346] 实例 1

[0347] 对用于以商品名 SPRAYMISER(美国明尼苏达州圣保罗的 3M 公司)销售的类型的定量阀(计量分配室为 50mc1)的不锈钢压缩弹簧和不锈钢主阀体进行处理。然后把经涂布的部件构造成阀。还使用未涂布的弹簧和主阀体构造对照阀。

[0348] 作为颗粒药品的模型物质,使用的是亮蓝食用染料(商购自 Warner Jenkinson Europe Ltd. Oldmeadow Road, King' s Lynn, Norfolk, PE 30 4LA, UK),用流能磨进行微粉化,以使大多数粒子在 1 至 3 微米范围内。

[0349] 与对照阀相比,为了评价包括已涂部件的示例阀的性能,把阀(3 个示例阀和 3 个对照阀)旋拧到容纳以下型号制剂的罐上,得到六个测试单元。

[0350]

制剂 #1	Mg/mL	% w/w
微粉化亮蓝食用染料	0.132	0.0109
亚微米无水乳糖*	2.64	0.2179
油酸	0.0606	0.0050
脱水乙醇	24.2285	2.0000
HFA 134a	1184.3653	97.7662

[0351] *微粉化乳糖一水合物以商品名 Pharmatose 325M 购自 DMV International Pharma 公司,经 Avestin C50 高压均化器处理,以使大多数粒子在 0.2 至 1 微米范围内。

[0352] 利用 5 次启动整理每个测试单元,然后启动 50 次。随后使单元冷却至 -60℃,并使阀脱离罐。仔细地拆开阀。用 10 毫升去离子水冲洗每个弹簧和主阀体,用以定量收集沉积在所述部件上的任何亮蓝食用染料,通过分光光度计测定 629nm 波长下的吸光度确定收集的染料量。结果汇总于下表(表 1)。

[0353] 表 1

[0354]

	压缩弹簧： 亮蓝的 mcg	主阀体： 亮蓝的 mcg
实例 1		
单元 A	1.5	3.4
单元 B	1.4	3.9
单元 C	2.5	3.7
对照		
单元 A	11.0	11.9
单元 B	7.6	7.8
单元 C	9.2	14.1

[0355] 实例 2

[0356] 对用于以商品名 BK357 (Bespak plc, Bergen Way, Kings Lynn Norfolk PE 302 JJ) 销售的类型的阀 (计量分配室为 50mc1) 的乙缩醛阀杆和 PBT 主阀体进行处理。然后把经涂布的部件构造成阀。具有未涂布的阀杆和主阀体的阀充当对照物。把阀 (3 个示例阀和 3 个对照阀) 旋拧到容纳以下型号制剂的罐上, 得到六个测试单元。

[0357]

制剂 #2	Mg/mL	% w/w
微粉化亮蓝食用染料, 如上所述	1.2	0.0091
油酸	0.0606	0.0050
脱水乙醇	24.2285	2.0000
HFA 134a	1185.9373	97.8959

[0358] 利用 5 次启动整理每个测试单元, 然后启动 89 次。随后使用 JLLloyd 拉伸测试仪测定每个单元的阀力分布 (启动所需的力和阀杆对阀回程所施加的力) (3 次重复; 3 次启动), 然后计算阀杆与密封件之间的摩擦 (即阀摩擦)。对阀摩擦测定的平均值见表 2。

[0359] 对具有经处理部件的计量阀测定的返程力在 6.4 至 9.7 牛顿范围内。在进行力测量之后, 使单元冷却至 -60°C, 并使阀脱离罐。仔细地拆开阀, 如实例 1 中所述测定每个阀杆和主阀体上的沉积, 结果汇总于表 2。

[0360] 表 2

[0361]

	阀摩擦 牛顿	阀杆： 亮蓝的 mcg	主阀体： 亮蓝的 mcg
实例 2			
单元 A	7.5	11	34
单元 B	7.2	8	16
单元 C	9.0	14	21
对照			
单元 A	9.9	49	83
单元 B	10.6	31	125
单元 C	10.2	38	73

[0362] 实例 3

[0363] 对用于与图 1 中所示类型相似的定量阀（计量分配室为 63mc1）的压缩弹簧、主阀体和机制阀杆（均由不锈钢制成）进行处理。然后把经处理的部件构造成阀。还按常规方式使用未经处理的压缩弹簧、主阀体和机加工阀杆构造对照阀。把阀（5 个示例阀和 5 个对照阀）旋拧到容纳由 1.97mg/ml 硫酸舒喘宁（大多数粒子在 1 至 3 微米范围内）和 HFA 134a 组成的制剂的罐上，得到十个测试单元。利用 5 次启动整理每个测试单元，然后启动 200 次。随后如实例 2 所述测定每个单元的阀力分布（启动所需的力和由阀杆对阀回程所施加的力）测定的阀摩擦结果记录于表 3，对用经处理部件组装的定量阀测定的返程力在 5.8 至 11.6 牛顿范围内。与实例 2 类似地进行沉积测量。这里，将单元戳穿以逐出剩余的液体物质，使阀脱离并仔细拆开。把待进行药品试验的每个部件放入带盖的管中。把 5ml 样品稀释剂（45 : 55 的甲醇 : 0.1% 磷酸溶液）分与每个管，分配稀释剂后立即将盖放回原位。然后把每个管在声浴中放置 2 分钟，然后通过倒置和旋动轻轻地摇动 1 分钟，以定量地收集沉积在所述部件上的任何硫酸舒喘宁。然后把每个管中的等分试样转去进行 HPLC 分析，从而确定沉积的硫酸舒喘宁量。结果汇总于表 3。

[0364] 表 3

[0365]

	阀摩擦 牛顿	压缩 弹簧：	阀杆：	主阀体：
		硫酸舒喘宁的 mcg		
实例 3				
单元 A	11.7	152.7	*	156.5
单元 B	6.1	301.7	73.7	222.1
单元 C	13.2	243.4	90.5	171.5
单元 D	12.2	144.3	69.6	115.5
单元 E	9.8	243.7	85.0	255.9
对照				
单元 A	18.8	1252.1	616.4	515.0
单元 B	18.0	1636.0	611.3	492.1
单元 C	16.9	1064.5	419.0	404.9
单元 D	18.5	1140.3	604.7	388.0
单元 E	17.1	1233.3	547.0	342.8

[0366] * 由于样品的污染而未测定

[0367] 实例 4

[0368] 在此实例中,用以下翻转等离子体处理方法处理示例部件 / 基底,得到具有恰好像钻石一样的玻璃涂层的部件。

[0369] 翻转等离子体处理方法

[0370] 在定制的翻转圆柱形等离子体体系中处理示例部件 / 基底。所述室为石英管 (具有四个内挡板),直径为 15cm,长 30cm,铝制端法兰借助于真空级密封剂 (Torr- 密封件) 附于其上。每个端法兰上设有 1.5 英寸直径的防锈管,其中的一个经由转动密封连接背靠机械泵 (Leybold 型号 D65BCS,美国宾夕法尼亚州的 Export) 的罗茨鼓风机 (Alcatel 型号 RSV600,Annecy,France),另一个经由转动密封连接供气系统。通过位于水平轴向的石英管下方 6mm 厚、15cm 宽、25cm 长的铜外部电极产生等离子体。铜电极被轧制成圆周上的弧形,从而使 15cm 宽的电极与石英管的曲率相适应,但通过 2mm 的间隙与管隔开。把整个石英管组件置于由穿孔片金属构造的壳体内,所述穿孔片金属用来充当接地反电极,还充当法拉第屏蔽罩,防止电磁辐射向等离子体体系周围的真空中泄露。位于大得多的穿孔金属接地结构内的较小动力电极构成不对称的等离子体体系。等离子体由 1kW、13.56MHz 的固态发生器 (Seren 型号 No. R1001,得自美国新泽西州瓦恩兰的 Seren IPS 公司) 和射频阻抗匹配网络 (Rf Plasma Products 型号 AMN-10,得自科罗拉多州柯林斯堡的 Advanced Energy 公司) 提供动力。体系的标称底压力为 5 毫托 (0.67Pa)。由得自马萨诸塞州威尔明顿的 MKS

Power Generators and Subsystems 公司的流量控制器控制气体流速。把沉积用的部件 / 基底放入石英管内, 并且使之基本上位于动力电极附近的离子鞘层以内, 所述动力电极位于石英管的正下方。以每分钟 1.2 转的低速不断地旋转石英管。

[0371] 等离子体处理包括以下步骤, 每一步使用 0.53 瓦 / 平方厘米的功率密度:

[0372] 步骤 1。首先通过吹氧气 (99.99%, UHP 级, 得自宾夕法尼亚州普拉姆斯特德维尔的 Scott Specialty Gases 公司) 在氧等离子体中处理示例的部件 / 基底, 流速为 100 标准立方厘米 / 分钟 (sccm), 压力保持在 120 毫托 (mtorr) (15.9 帕斯卡 (Pa)), 等离子体功率为 200 瓦。氧整理步骤进行 300 秒。

[0373] 步骤 2。氧等离子体整理之后, 引入四甲基硅烷 (99.9%, NMR 级, 得自密苏里州圣路易斯的 Sigma-Aldrich Chemicals 公司)。以 60sccm 的流速将四甲基硅烷蒸气引入室内, 同时保持氧流速为 30sccm。将压力保持在 100-150 毫托 (13-20Pa), 等离子体功率保持在 200 瓦。处理时间为 900 秒。

[0374] (为了使沉积的钻石样玻璃膜呈其原本沉积的表面状态, 不用氧等离子体实施后处理)。

[0375] 通常把多达 500 个示例部件 / 基底的批料放入石英管内, 在正在进行等离子体处理步骤 1 和 2 的同时以每分钟 1.2 转的速度旋转管。在沉积操作当间使用研磨垫, 然后抽吸所得到的粉尘, 由此把石英壁上积累的沉积物除掉; 进行所述清理是为了防止任何在沉积期间由先前对石英壁的一轮或多轮操作产生剥落的材料的积累、混入生长的薄膜并在所述生长膜中导致缺陷的可能性。在膜的沉积之后, 使石英管室与大气相通并取出部件。

[0376] 采用前述的翻转等离子体处理方法对实例 3 中所用类型的压缩弹簧、主阀体和机加工阀杆进行处理。然后把经处理的部件构造成阀, 把阀 (5 个示例阀) 旋拧到容纳实例 3 中所用类型的硫酸舒喘宁制剂的罐上, 其中如实例 3 中所述进行硫酸舒喘宁沉积的测量。结果汇总于表 4。

[0377] 表 4

[0378]

	压缩弹簧:	阀杆:	主阀体:
	硫酸舒喘宁的 mcg		
实例 4			
单元 A	190.7	107.1	113.4
单元 B	134.6	92.9	165.1
单元 C	180.1	109.6	178.2
单元 D	171.8	94.8	162.8
单元 E	125.2	106.5	64.2

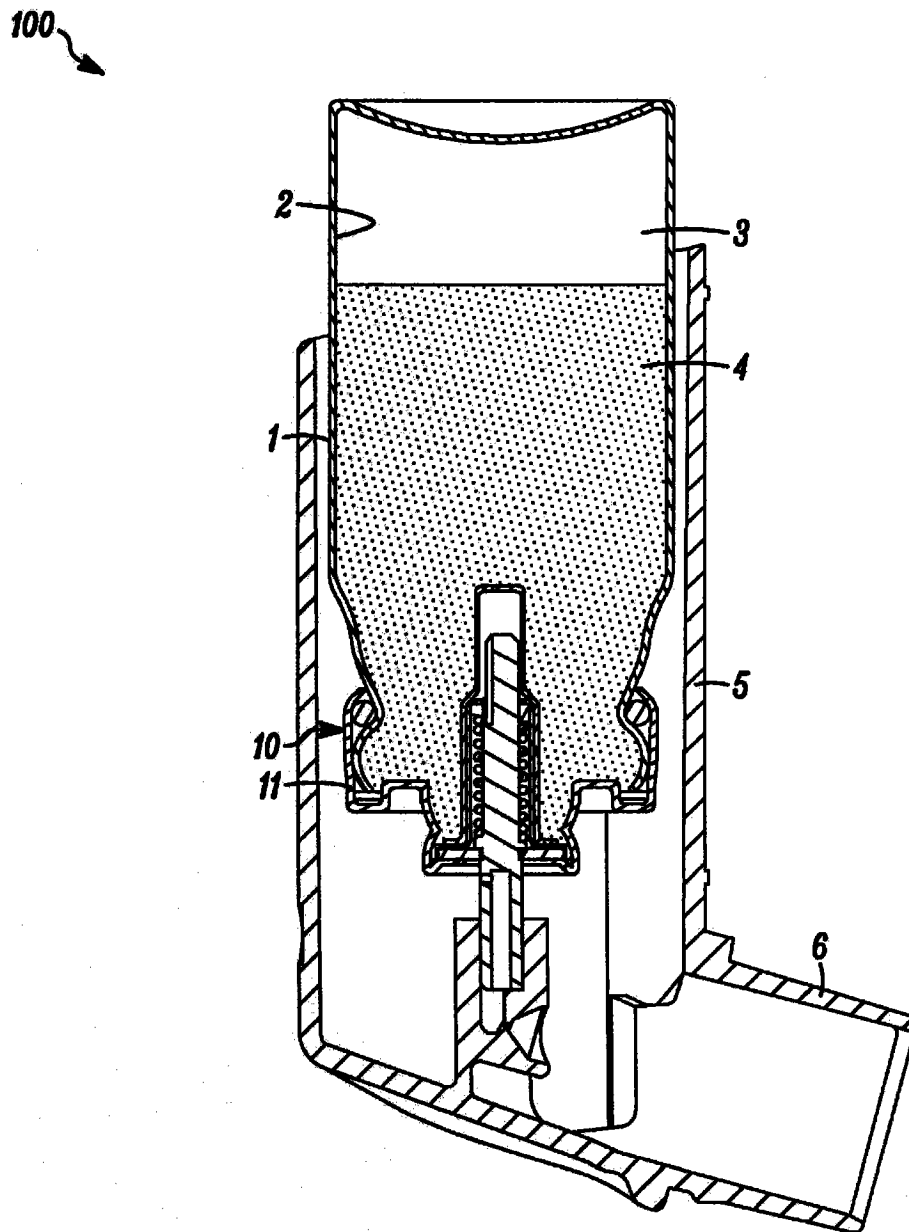


图 1a

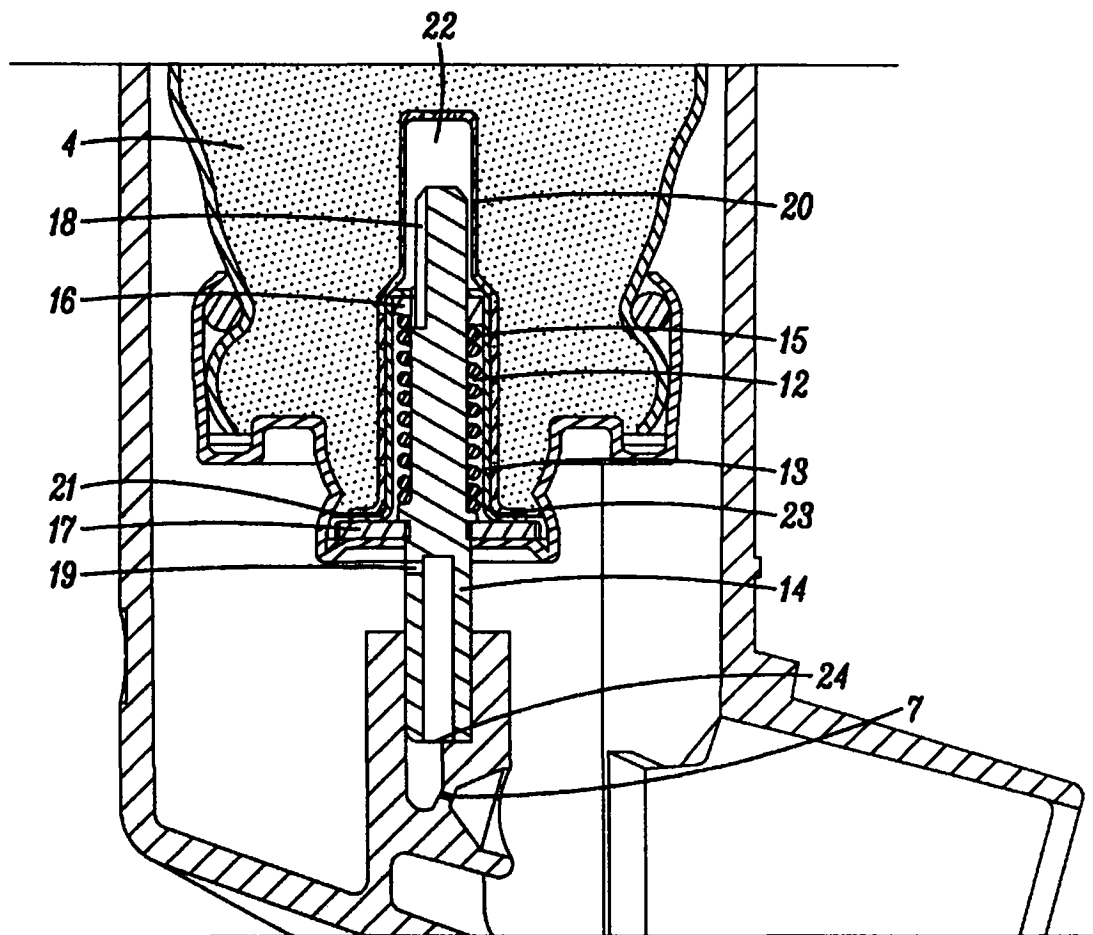


图 1b

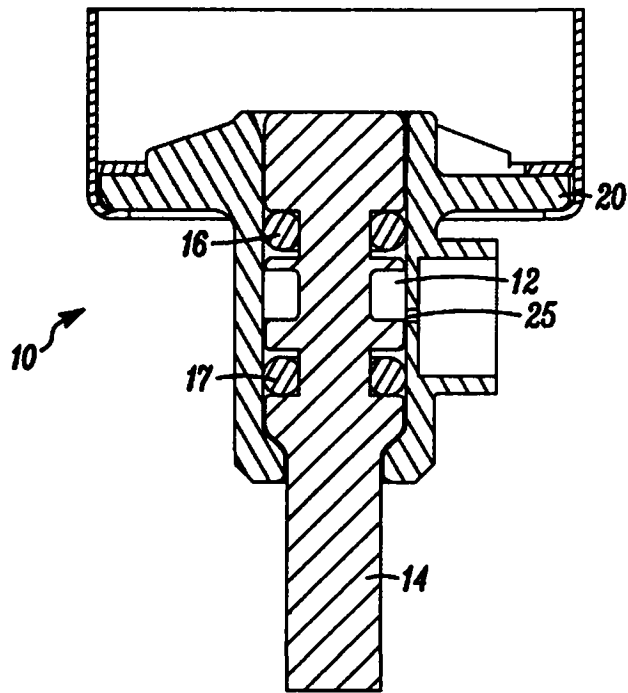


图 2

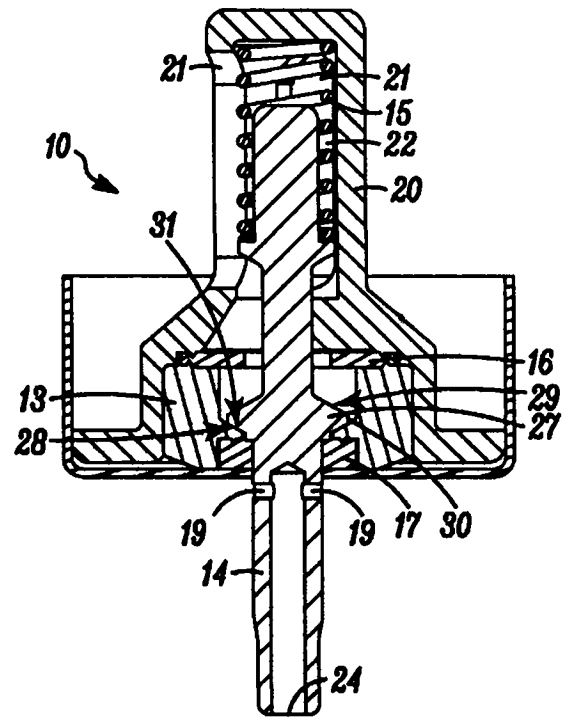


图 3

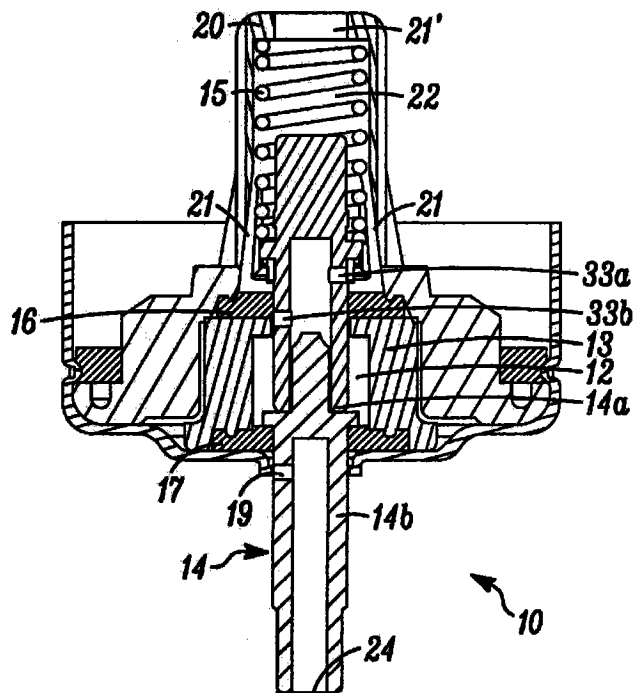


图 4

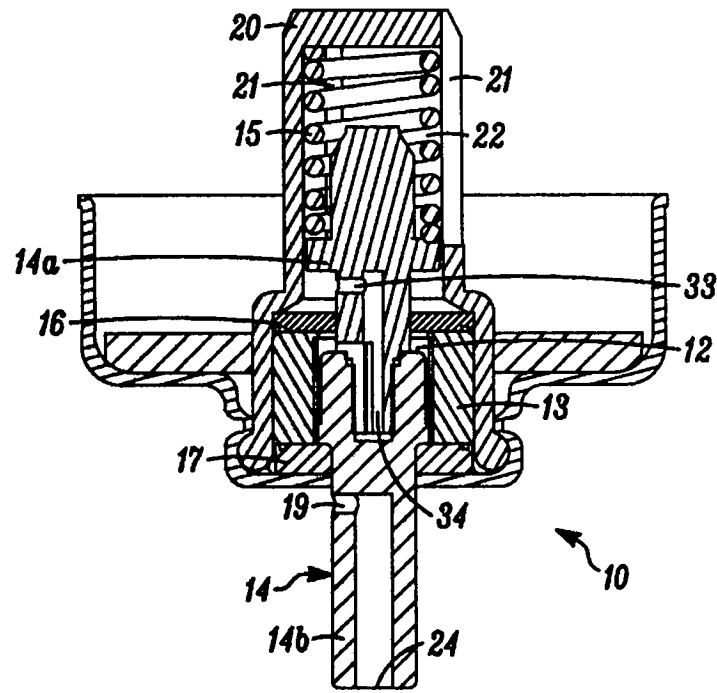


图 5

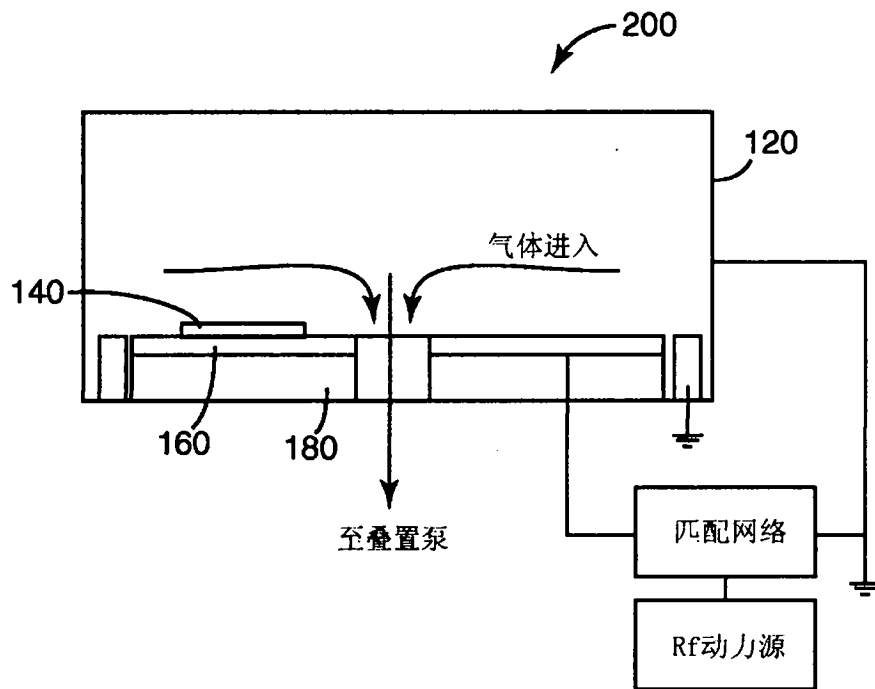


图 6

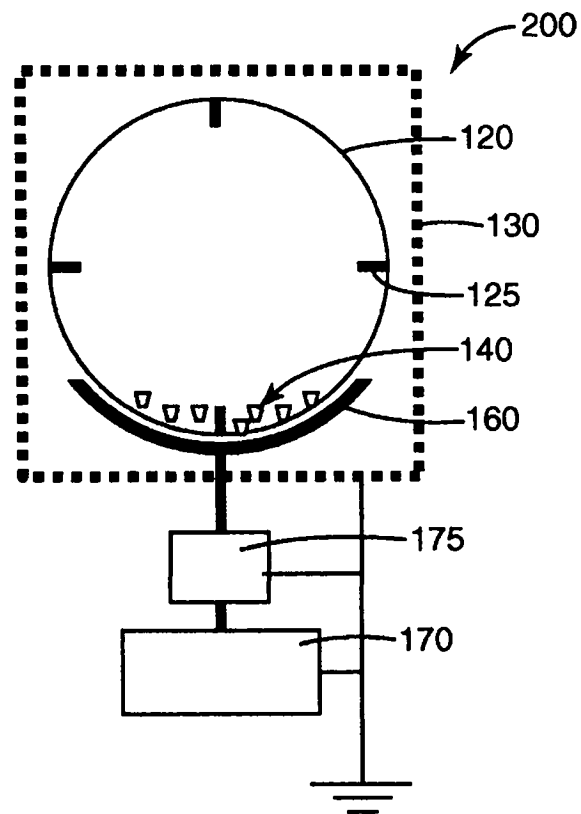


图 7